

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Editorial

La valoración nutricional, ¿debe de formar parte de los cuidados paliativos?..... 707

Trabajos Originales

Paciente crítico

Nutritional assessment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the modified "Nutrition Risk in the Critically Ill" score, and its association with outcomes.... 709

Nutrición artificial

Manipulación de fármacos para su administración por gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y nutrición enteral.... 716

Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral... 723

Factors associated with all-cause mortality at 90 days in hospitalized adult patients who received parenteral nutrition..... 728

Pediatría

Obesity risk in 10-year-old children, based on attributes observed at 4 years of age, provides evidence on how to target interventions to lower obesity rates in mid-childhood..... 738

Behavior of weight z-score in preterm infants who are small for gestational age.... 745

Menores valores de fuerza de prensión manual se asocian a incremento de los niveles de adiposidad y exceso de peso: un estudio transversal 752

Control de carbohidratos en los medicamentos antiepilépticos para niños con dieta cetogénica 760

Nutrición en el anciano

Effect of 52 % low-sodium salt applied to CM-DASH Diet on atherosclerotic cardiovascular disease risks in patients with hypertension and type-2 diabetes.... 778

Obesidad y síndrome metabólico

Beneficios del seguimiento telemático en la pérdida de peso de pacientes con sobrepeso y obesidad en tiempos de confinamiento..... 786

Predicting metabolic syndrome by visceral adiposity index, body roundness index, dysfunctional adiposity index, lipid accumulation product index, and body shape index in adults 794

The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet 803

Valoración nutricional

La evaluación nutricional del paciente oncológico en cuidado paliativo es una pieza clave de la atención integral y la supervivencia 814

The feasibility of anthropometric measurements for evaluation of abdominal obesity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional study..... 824

A novel nomogram based on the nutritional risk screening 2002 score to predict survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization 835

Epidemiología y dietética

Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres colombianas en 2015 843

Pre-pregnancy body mass index and gestational weight-gain predict maternal hemoglobin levels and are jointly associated with neonatal outcomes in a Mexican birth cohort..... 852

Otros

Recomendaciones sobre el uso de la telemedicina aplicada a la patología nutricional.... 863

Validación de la escala EDMUR, una herramienta para cuantificar la evolución de la disfagia neurógena 876

Validación de una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplementos de hierro en madres de niños con anemia..... 888

Effect of voluntary wheel running on gut microbiota composition in developing mice... 896

A mathematical description for the nutrition therapy ecosystem 905

Revisiones

Dietary omega-3 LCPUFA intake in the prevention of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis..... 910

Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis..... 916

The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on stroke treatment and prevention: a systematic review and meta-analysis..... 924

Grupo de Trabajo SENPE

Nutrición en cuidados paliativos: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE..... 936

Nota Clínica

Beau's line in COVID-19 after a long ICU stay 945

Cartas al Director

La alimentación y la endometriosis, un área de investigación en desarrollo 949

Complemento a la tabla I "Comparación de los métodos de las revisiones sistemáticas de intervenciones y los resúmenes de revisiones (overview)" 951

Metaanálisis en red o *network meta-analysis* y su aplicación clínica..... 953

Lactancia materna y su rol preventivo en el cáncer de mama 955

El uso de las TIC como herramientas para mejorar la adherencia a los programas nutricionales en pacientes con hipertensión arterial..... 958

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

© Copyright 2022. SENPE y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación bimensual con 6 números al año

Tarifa suscripción anual (España): profesional 240 € + IVA - Instituciones 275 € + IVA
Tarifa suscripción anual (Internacional): profesional 400 € + IVA - Instituciones 514 € + IVA

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Scopus, Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBCS, IBCS, MEDES, SENIOR, Scielo, Latindex, DIALNET, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration, DOAJ y GFMER

La revista *Nutrición Hospitalaria* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 19/05-R-CM.
ISSN (versión papel): 0212-1611. ISSN: (versión electrónica): 1699-5198
Depósito Legal: M-34.850-1982

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: nutricion@grupoaran.com
www.nutricionhospitalaria.org
www.grupoaran.com



www.nutricionhospitalaria.org

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Director

José Manuel Moreno Villares

Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid
jmorenov@unav.es

Subdirector

Gabriel Oliveira Fuster

UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga
gabrieloliveiracasa@gmail.com

Director Emérito

Jesús M. Culebras Fernández

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. Ac. Profesor Titular de Cirugía
doctorculebras@gmail.com

Coordinadores del Comité de Redacción

Alicia Calleja Fernández

Universitat Oberta de Catalunya (Barcelona)
calleja.alicia@gmail.com

Pedro Delgado Floody

Departamento de Educación Física, Deportes y Recreación
Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

pedro.delgado@ufrontera.cl

Luis Miguel Luengo Pérez

H. U. Infanta Cristina (Badajoz)

luismiguengo@yahoo.es

Daniel de Luis Román

H. U. de Valladolid (Valladolid)

dadluis@yahoo.es

Miguel A. Martínez Olmos

C. H. U. de Santiago (Santiago de Compostela)

miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es

M.ª Dolores Mesa García

Universidad de Granada (Granada)

mdmesa@ugr.es

Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. H. I. U. Niño Jesús (Madrid)

consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org

Maria Dolores Ruiz López

Catedrática de Nutrición y Bromatología Universidad de Granada (Granada)

mdruiz@ugr.es

Francisco J. Sánchez-Muniz

Departamento de Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense (Madrid)

frasan@ucom.es

Alfonso Vidal Casariego

C. H. U. de A Coruña (A Coruña)

avcyo@hotmail.com

Carmina Wanden-Berghe

Hospital Gral. Univ. de Alicante ISABIAL-FSABIO (Alicante)

carminaw@telefonica.net

Comité de Redacción

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

M.ª Dolores Ballesteros Pomar (Complejo Asis. Univ. de León. León)

Teresa Bermejo Vicedo (H. Ramón y Cajal. Madrid)

Irene Bretón Lesmes (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Rosa Burgos Peláez (H. Vall d'Hebrón. Barcelona)

Miguel Ángel Cainzos Fernández (Univ. de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, A Coruña)

Ángel M. Caracuel García (Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga)

Miguel Ángel Carballo Caballero (H. Campo Grande. Valladolid)

José Antonio Casajús Mallén (Universidad de Zaragoza. Zaragoza)

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

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

Cristina Cuerda Compés (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Ángeles Franco-López (H. U. del Vinalopó. Elche, Alicante)

Raimundo García García (H. San Agustín. Avilés, Asturias)

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

V. García Mediavilla (IBIOMED, Universidad de León. León)

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

Carmen Gómez-Candela (H. U. La Paz. Madrid)

Javier González Gallego (Instituto de Biomedicina (IBIOMED).

Universidad de León. León)

Marcela González-Gross (Univ. Politécnica de Madrid. Madrid)

Francisco Jorquera Plaza (Complejo Asist. Univ. de León. León)

Miguel León Sanz (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

Gonzalo Martín Peña (Hospital de La Princesa. Madrid)

Maria Cristina Martín Villares (H. Camino de Santiago. Ponferrada, León)

Isabel Martínez del Río (Centro Médico Nacional 20 de noviembre. ISSSTE. México)

José Luis Máuriz Gutiérrez (IBIOMED, Universidad de León. León)

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

Juan Carlos Montejo González (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

Paloma Muñoz-Calero Franco (H. U. de Móstoles. Madrid)

Juan José Ortiz de Urbina González (Complejo Asist. Univ. de León. León)

Carlos Ortiz Leyba (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

Venancio Palacios Rubio (H. Miguel Servet. Zaragoza)

José Luis Pereira Cunill (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

Nuria Prim Vilaró (H. Vall d'Hebrón. Barcelona)

Pilar Riobó Serván (Fundación Jiménez Díaz. Madrid)

José Antonio Rodríguez Montes (H. U. La Paz. Madrid)

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

Jesús Sánchez Nebra (Hospital Montecelo. Pontevedra)

Javier Sanz Valero (Universidad de Alicante. Alicante)

Ernesto Toscano Novella (Hospital Montecelo. Pontevedra)

M.ª Jesús Tuñón González (Instituto de Biomedicina (IBIOMED).

Universidad de León. León)

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

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

Salvador Zamora Navarro (Universidad de Murcia. Murcia)

Consejo Editorial Iberoamericano

Coordinador

A. Gil Hernández

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 (Universidad de Lisboa. Portugal)

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

Chile. Chile)

A. Crivelli (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

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

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

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

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

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

A. Jiménez Cruz (Univ. Autónoma de Baja California. Tijuana, Baja California. México)

J. Klaasen (Revista Chilena de Nutrición. Chile)

G. Kiger (Hospital Universitario Austral. Argentina)

L. Mendoza (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

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

S. Muzzo (Universidad de Chile. Chile)

L. A. Nin Álvarez (Universidad de Montevideo. Uruguay)

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)

Nutrición Hospitalaria



JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO

Presidencia

Julia Álvarez Hernández

Vicepresidencia

Luisa Bordejé Laguna

Secretaría

Miguel Ángel Martínez Olmos

Coordinador Comité Científico-Educacional

Pilar Matía Martín

Tesorera

María José Sendrós Madroño

Vocales

David Berlana Martín
Alicia Moreno Borreguero
Samara Palma Milla
Cristina Velasco Gimeno

COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL

Coordinadora

Pilar Matía Martín

Secretaría

Pilar Matía Martín

Vocales

Clara Vaquerizo Alonso
Hegoi Seguro Gurrutxaga
María Dolores Ruiz López
Juan Carlos Pérez Pons
Isabel Ferrero López
Emilia Cancer Minchot

Coordinador Grupos de Trabajo SENPE

Alfonso Vidal Casariego

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Sumario

Vol. 39 Julio-Agosto N.º 4

Editorial

- La valoración nutricional, ¿debe de formar parte de los cuidados paliativos?
Á. Gándara del Castillo..... 707

Trabajos Originales

Paciente crítico

- Evaluación nutricional de pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática mediante la "Puntuación de Riesgo Nutricional en el Enfermo Crítico" modificada y su asociación con los resultados clínicos
M. R. Carvalho, B. S. Dal Berto, A. M. Rodríguez, L. O. B. Prudente, E. L. B. Moura 709

Nutrición artificial

- Manipulación de fármacos para su administración por gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y nutrición enteral
A. Vázquez Polo, E. López Briz, J. L. Poveda Andrés, J. F. Vázquez Costa 716
- Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral
C. Serrano Valles, E. Gómez Hoyos, A. Ortolá Buigues, D. Primo Martín, R. Jiménez Sahagún, S. García Calvo, J. J. López Gómez, E. Delgado García, B. Torres Torres, O. Izaola Jáuregui, M. Sánchez Ibáñez, M. Á. Castro, D. de Luis Román 723
- Factores asociados a mortalidad a los 90 días en pacientes adultos hospitalizados que recibieron nutrición parenteral
J. Mateu de Antonio, A. Retamero 728

Pediatría

- El riesgo de obesidad en escolares de 10 años, considerando atributos observados a los 4 años, proporciona evidencia para focalizar intervenciones y así reducir la obesidad infantil
F. Mellado, B. Leyton, M. Sánchez, M. Lira, J. Kain..... 738
- Comportamiento de la puntuación z del peso en los bebés prematuros pequeños para la edad gestacional
G. R. Pegoraro, B. B. Scheer, T. B. Costa, M. V. M. Costa, S. M. Pacheco, S. C. Valle 745
- Menores valores de fuerza de prensión manual se asocian a incremento de los niveles de adiposidad y exceso de peso: un estudio transversal
H. R. Triana-Reina, L. E. Ortiz-Pacheco, R. Ramírez-Vélez 752
- Control de carbohidratos en los medicamentos antiepilépticos para niños con dieta cetogénica
S. Martín Prado, M. Pozas del Río, E. Cañedo Villarroya, C. Pedrón Giner 760

o
r
i
a
r
n
s

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 39 Julio-Agosto N.º 4

sumario

Nutrición en el anciano

Efecto de un 52 % de sal baja en sodio en la dieta CM-DASH sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con hipertensión arterial y diabetes de tipo 2

J. Tang, D. Chen, L. Mu, P. Yu, T. Gong, H. Xu, Z. Zhang, S. Cai, L. Mu, Y. Mei 778

Obesidad y síndrome metabólico

Beneficios del seguimiento telemático en la pérdida de peso de pacientes con sobrepeso y obesidad en tiempos de confinamiento

I. Higuera Pulgar, I. Yagüe Lobo, E. Sánchez Campayo, L. López-Lora, M. Currás Freixes, M. de la Higuera López-Frías 786

Predicción del síndrome metabólico mediante el índice de adiposidad visceral, el índice de redondez corporal, el índice de adiposidad disfuncional, el índice de producto de acumulación lipídica y el índice de forma corporal en adultos

D. Bilgin Göçer, M. Baş, N. Çakır Biçer, L. Hajhamidiasl 794

El efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la pérdida de peso y las funciones cognitivas en personas con sobrepeso u obesidad en dieta para adelgazar

H. B. Salman, M. A. Salman, E. Yildiz Akal 803

Valoración nutricional

La evaluación nutricional del paciente oncológico en cuidado paliativo es una pieza clave de la atención integral y la supervivencia

M. I. Gómez Serna, D. López, Y. E. Pérez García, M. E. Montoya Restrepo 814

La viabilidad de las mediciones antropométricas para la evaluación de la obesidad abdominal en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante: un estudio transversal

O. Persil-Ozkan, E. Cebeci, Y. Sevim, Y. Savas, S. Ozturk, M. Tayfur 824

Un nuevo nomograma basado en el puntaje de detección de riesgo nutricional 2002 para predecir la supervivencia en el carcinoma hepatocelular tratado con quimioembolización transarterial

X. Chen 835

Epidemiología y dietética

Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres colombianas en 2015

J. Martínez-Torres, M. A. Barajas Lizarazo, P. A. Cárdenas Malpica, K.-D. Escobar-Velásquez, L. S. Carvajal Suárez, J. A. Moreno-Bayona, H. Rangel Navia 843

Índice de masa corporal y ganancia de peso durante el embarazo como predictores de niveles de hemoglobina materna y su asociación con desenlaces neonatales en una cohorte mexicana

A. Cantoral, I. Ramírez-Silva, H. Lamadrid-Figueroa, D. L. Christensen, I. C. Bygbjerg, L. Groth-Grunnet, N. Kragelund, A. Granich-Armenta, L. Ávila-Jiménez, J. Á. Rivera Dommarco 852

Otros

Recomendaciones sobre el uso de la telemedicina aplicada a la patología nutricional

Á. L. Abad González, M. Civera Andrés, M. Argente Pla, K. García Malpartida, J. Olivares Alcolea, J. R. Domínguez Escribano, M. Ferrer Gómez, M. González Boillos, E. Hervás Abad, G. I. Negueruela Avella, J. R. Urgelés Planella, S. Veses Martín, C. Sánchez Juan 863

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 39 Julio-Agosto N.º 4

sumario

Validación de la escala EDMUR, una herramienta para cuantificar la evolución de la disfagia neurógena P. Murciego Rubio, P. Giménez Barriga, N. García Atarés	876
Validación de una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplementos de hierro en madres de niños con anemia L. M. Caballero-Apaza, R. Vidal-Espinoza, T. C. Padilla-Cáceres, R. Gómez-Campos, M. Cossio-Bolaños	888
Efecto de la rueda voluntaria que gira sobre la composición de la microbiota intestinal en ratones en desarrollo C. Wan, Z. Liu, H. Tan, Z. Zhang, Q. Zhou, L. Yao, W. Meng, S. Wang	896
Una descripción matemática del ecosistema de terapia nutricional L. S. Monteiro da Silva, H. F. R. da Cunha	905

Revisiones

La ingesta de AGPICL omega-3 en la prevención de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad: revisión sistemática y metaanálisis X.-T. Meng, Y.-Y. Shi, H.-Y. Zhou	910
Efectos de la dieta cetogénica muy baja en carbohidratos sobre el metabolismo de los lípidos en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> de tipo II: un metaanálisis M. Li, J. Yuan	916
El efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el tratamiento y la prevención del accidente cerebrovascular: una revisión sistemática y metaanálisis Q. Xu, L. Du, H. Gu, M. Ji, L. Zhan	924

Grupo de Trabajo SENPE

Nutrición en cuidados paliativos: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE M. D. del Olmo García, J. M. Moreno Villares, J. Á. Hernández, I. Ferrero López, I. Bretón Lesmes, N. Virgili Casas, R. Ashbaugh Enguñados, F. M. Lozano Fuster, C. Wanden-Berghe, J. A. Irlles Rocamora, J. B. Molina Soria, J. C. Montejo González, A. Cantón Blanco; miembros del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE (Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo)	936
--	-----

Nota Clínica

Línea de Beau en COVID-19 después de un tiempo largo de internación en UCI J. A. Paula, C. L. Franck, S. R. Justino, L. S. Leite, O. Ramos Júnior, E. I. Rabito	945
--	-----

Cartas al Director

La alimentación y la endometriosis, un área de investigación en desarrollo Á. Roco-Videla, O. Silva-González, N. Maureira-Carsalade	949
Complemento a la tabla I "Comparación de los métodos de las revisiones sistemáticas de intervenciones y los resúmenes de revisiones (<i>overview</i>)" R. A. Aguilera-Eguía, H. Fuentes-Barría, C. Yáñez-Baeza, V. Pérez-Galdavini, G. Inostroza-Reyes, Á. Roco-Videla	951
Metaanálisis en red o <i>network meta-analysis</i> y su aplicación clínica R. A. Aguilera-Eguía, H. Fuentes-Barría, C. Yáñez-Baeza, V. Pérez-Galdavini, G. Inostroza-Reyes, Á. Roco-Videla	953

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 39 Julio-Agosto N.º 4

sumario

Lactancia materna y su rol preventivo en el cáncer de mama R. A. Aguilera-Eguía, V. A. Rodríguez Pindave, H. Fuentes-Barría, Á. Roco-Videla, P. Gómez Cerro.....	955
El uso de las TIC como herramientas para mejorar la adherencia a los programas nutricionales en pacientes con hipertensión arterial N. Rodríguez-Núñez, Á. Roco-Videla.....	958

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Summary

Vol. 39 July-August No. 4

Editorial

- Should the nutritional evaluation be part of the palliative care?
Á. Gándara del Castillo..... 707

Original Papers

Critical patient

- Nutritional assessment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the modified "Nutrition Risk in the Critically Ill" score, and its association with outcomes
M. R. Carvalho, B. S. Berto, A. M. Rodrigues, L. O. B. Prudente, E. L.B. Moura..... 709

Artificial nutrition

- Handling of drugs for administration by percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and enteral nutrition
A Vázquez Polo, E. López Briz, J. L. Poveda Andrés, J. F. Vázquez Costa 716
- Hyponatremia among patients with total enteral tube feeding: prevalence and associated clinical factors
C. Serrano Valles, E. Gómez Hoyos, A. Ortolá Buigues, D. Primo Martín, R. Jiménez Sahagún, S. García Calvo, J. J. López Gómez, E. Delgado García, B. Torres Torres, O. Izaola Jáuregui, M. Sánchez Ibáñez, M. Á. Castro, D. de Luis Román 723
- Factors associated with all-cause mortality at 90 days in hospitalized adult patients who received parenteral nutrition
J. Mateu de Antonio, A. Retamero 728

Pediatrics

- Obesity risk in 10-year-old children, based on attributes observed at 4 years of age, provides evidence on how to target interventions to lower obesity rates in mid-childhood
F. Mellado, B. Leyton, M. Sánchez, M. Lira, J. Kain..... 738
- Behavior of weight z-score in preterm infants who are small for gestational age
G. R. Pegoraro, B. B. Scheer, T. B. Costa, M. V. M. Costa, S. M. Pacheco, S. C. Valle 745
- Lower grip strength values are associated with increased levels of adiposity and excess weight: a cross-sectional study
H. R. Triana-Reina, L. E. Ortiz-Pacheco, R. Ramírez-Vélez 752

viewpoints

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 39 July-August No. 4

summary

Controlling carbohydrate content in antiepileptic medications for children on a ketogenic diet S. Martín Prado, M. Pozas del Río, E. Cañedo Villarroya, C. Pedrón Giner	760
Nutrition in the elderly	
Effect of 52 % low-sodium salt applied to CM-DASH diet on atherosclerotic cardiovascular disease risks in patients with hypertension and type-2 diabetes J. Tang, D. Chen, L. Mu, P. Yu, T. Gong, H. Xu, Z. Zhang, S. Cai, L. Mu, Y. Mei	778
Obesity and metabolic syndrome	
Benefits of telematic monitoring for weight loss in overweight and obese patients in times of confinement I. Higuera Pulgar, I. Yagüe Lobo, E. Sánchez Campayo, L. López-Lora, M. Currás Freixes, M. de la Higuera López-Frías	786
Predicting metabolic syndrome by visceral adiposity index, body roundness index, dysfunctional adiposity index, lipid accumulation product index, and body shape index in adults D. Bilgin Göçer, M. Baş, N. Çakır Biçer, L. Hajhamidiasl	794
The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet H. B. Salman, M. A. Salman, E. Yıldız Akal	803
Nutritional evaluation	
Nutritional assessment of cancer patients in palliative care is a key element for comprehensive care and survival M. I. Gómez Serna, D. López, Y. E. Pérez García, M. E. Montoya Restrepo	814
The feasibility of anthropometric measurements for evaluation of abdominal obesity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional study O. Persil-Ozkan, E. Cebeci, Y. Sevim, Y. Savas, S. Ozturk, M. Tayfur	824
A novel nomogram based on the nutritional risk screening 2002 score to predict survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization X. Chen	835
Epidemiology and dietetics	
Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and associated factors in Colombian women in 2015 J. Martínez-Torres, M. A. Barajas Lizarazo, P. A. Cárdenas Malpica, K.-D. Escobar-Velásquez, L. S. Carvajal Suárez, J. A. Moreno-Bayona, H. Rangel Navia	843
Pre-pregnancy body mass index and gestational weight-gain predict maternal hemoglobin levels and are jointly associated with neonatal outcomes in a Mexican birth cohort A. Cantoral, I. Ramírez-Silva, H. Lamadrid-Figueroa, D. L. Christensen, I. C. Bygbjerg, L. Groth-Grunnet, N. Kragelund, A. Granich-Armenta, L. Ávila-Jiménez, J. Á. Rivera Dommarco	852
Others	
Recommendations on the use of telemedicine as applied to nutritional pathology Á. L. Abad González, M. Civera Andrés, M. Argente Pla, K. García Malpartida, J. Olivares Alcolea, J. R. Domínguez Escribano, M. Ferrer Gómez, M. González Boillos, E. Hervás Abad, G. I. Negueruela Avella, J. R. Urgelés Planella, S. Veses Martín, C. Sánchez Juan	863

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 39 July-August No. 4

summary

Validation of the EDMUR scale, a tool to quantify the evolution of neurogenic dysphagia P. Murciego Rubio, P. Giménez Barriga, N. García Atarés	876
Validation of a belief scale regarding adherence to iron supplementation treatment in mothers of children with anemia L. M. Caballero-Apaza, R. Vidal-Espinoza, T. C. Padilla-Cáceres, R. Gómez-Campos, M. Cossio-Bolaños	888
Effect of voluntary wheel running on gut microbiota composition in developing mice C. Wan, Z. Liu, H. Tan, Z. Zhang, Q. Zhou, L. Yao, W. Meng, S. Wang	896
A mathematical description for the nutrition therapy ecosystem L. S. Monteiro da Silva, H. F. R. da Cunha	905

Reviews

Dietary omega-3 LCPUFA intake in the prevention of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis X.-T. Meng, Y.-Y. Shi, H.-Y. Zhou	910
Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes <i>mellitus</i> : a meta-analysis M. Li, J. Yuan	916
The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on stroke treatment and prevention: a systematic review and meta-analysis Q. Xu, L. Du, H. Gu, M. Ji, L. Zhan	924

SENPE Working Group

Nutrition in palliative care: guidelines from the Working Group on Bioethics, Spanish Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SENPE) M. D. del Olmo García, J. M. Moreno Villares, J. Á. Hernández, I. Ferrero López, I. Bretón Lesmes, N. Virgili Casas, R. Ashbaugh Enguñados, F. M. Lozano Fuster, C. Wanden-Berghe, J. A. Irlles Rocamora, J. B. Molina Soria, J. C. Montejó González, A. Cantón Blanco; on behalf of the Ethical Working Group from SENPE	936
--	-----

Clinical Note

Beau's line in COVID-19 after a long ICU stay J. A. Paula, C. L. Franck, S. R. Justino, L. S. Leite, O. Ramos Júnior, E. I. Rabito	945
---	-----

Letters to the Editor

Diet and endometriosis, an area of research in development Á. Roco-Videla, O. Silva-González, N. Maureira-Carsalade	949
Complement to table I "Comparison of the methods of systematic reviews and "(overview)" R. A. Aguilera-Eguía, H. Fuentes-Barría, C. Yáñez-Baeza, V. Pérez-Galdavini, G. Inostroza-Reyes, Á. Roco-Videla	951
Network meta-analysis and its clinical application R. A. Aguilera-Eguía, H. Fuentes-Barría, C. Yáñez-Baeza, V. Pérez-Galdavini, G. Inostroza-Reyes, Á. Roco-Videla	953

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 39 July-August No. 4

summary

Breastfeeding and its preventive role in breast cancer	
R. A. Aguilera-Eguía, V. A. Rodríguez Pindave, H. Fuentes-Barría, Á. Roco-Videla, P. Gómez Cerro.....	955
The use of ICT as tools to improve adherence to nutritional programs in patients with arterial hypertension	
N. Rodríguez-Núñez, Á. Roco-Videla.....	958



La valoración nutricional, ¿debe de formar parte de los cuidados paliativos?

Should the nutritional evaluation be part of the palliative care?

Los cuidados paliativos tienen como objetivo principal mantener la calidad de vida del paciente en situación de enfermedad avanzada y final de la vida, y está condicionada por muchos aspectos que influyen negativamente en ella. Los tratamientos oncológicos, el mal control de síntomas, el impacto emocional y social, y otros muchos factores más, hacen que nuestros pacientes sufran un deterioro progresivo en las fases avanzadas de las enfermedades durante el final de sus vidas. Una estricta valoración y abordaje de estos problemas mejoran su situación e influyen positivamente sobre el pronóstico.

Uno de los problemas más comunes en los pacientes oncológicos avanzados es el síndrome caquexia-anorexia (1), y posiblemente de los que más impacto produce en la calidad de vida. La valoración del estado nutricional y su seguimiento riguroso, así como el diagnóstico temprano de los problemas que conducen hacia la caquexia, tales como la disminución de la ingesta de los alimentos, el aumento de la pérdida de los factores nutricionales, las alteraciones metabólicas y, sobre todo, los efectos adversos de los tratamientos antitumorales requieren un abordaje complejo y multidisciplinar para revertir a tiempo la temida malnutrición. La incidencia de malnutrición en pacientes al final de la vida se estima entre el 50 y el 75 % (2), y no debemos de olvidar el impacto que este hecho tiene sobre la supervivencia y la posibilidad de seguir con tratamientos antitumorales de índole paliativo. El artículo publicado en este número de la revista *Nutrición Hospitalaria*, “La evaluación nutricional del paciente oncológico en cuidado paliativo es una pieza clave en la atención integral y de la supervivencia”, así lo demuestra, tras el análisis observacional de un amplio número de pacientes (3). Los profesionales que nos dedicamos a los cuidados paliativos necesitamos apoyarnos en la evidencia científica para que nuestros pacientes vivan más y mejor; las condiciones de máxima fragilidad hacen más difícil la investigación y sus límites éticos condicionan mucho el diseño de estudios experimentales basados en ensayos clínicos. Es cada vez más frecuente la recomendación de productos para implementar la nutrición, y que los pacientes ven como necesarios, pero su coste y eficiencia necesita de amplia investigación e indicaciones rigurosas.

Toda decisión clínica conlleva otra decisión ética. Los asuntos relacionados con la nutrición y alimentación requieren un análisis preciso de cara a la decisión de iniciar o suspender medidas nutricionales; estas medidas a veces son agresivas (sondas nasogástricas, PEG, etc.) y producen efectos secundarios que impactan sobre el pronóstico y, sobre todo, sobre la calidad de vida (4). Saber distinguir sobre lo que es un cuidado básico o no, conocer las implicaciones éticas que tienen decisiones como no iniciar o retirar, y otros muchos aspectos relacionados con la bioética y sus principios (justicia, autonomía, beneficencia y no maleficencia) requiere formación y toma de decisiones consensuadas por el equipo terapéutico. El artículo que se publica en este número sobre las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE sobre nutrición en cuidados paliativos es un extraordinario documento que resuelve las dudas éticas que los clínicos pueden plantearse a la hora de enfren-

editorial

tarse a decisiones en diversos escenarios relacionados con la nutrición y la alimentación. Las recomendaciones que aporta este artículo están resumidas en unas tablas que deberían ser tenidas muy en cuenta antes de tomar cualquier decisión clínica de inicio y/o finalización de medidas extraordinarias nutricionales (3). Así pues, la valoración nutricional y su abordaje multidisciplinar deben formar parte de los cuidados paliativos avanzados y ayudar así a mejorar la calidad de vida, optimizar los tratamientos y prolongar la supervivencia.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

Álvaro Gándara del Castillo
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Bibliografía

1. Charles S. The symptom burden of cancer: Evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer* 2013;119(24):4333-40. DOI: 10.1002/cncr.28376
2. Ovesen L. Anorexia in patients with cancer with special references on its association with early changes in food-intake behavior chemotherapeutic treatment and adjuvant enteral nutrition (review). *Int J Oncol* 1994;5(4):889-99. DOI: 10.3892/ijo.5.4.889
3. Gómez Serna MI, López D, Pérez García YE, Montoya Restrepo ME. La evaluación nutricional del paciente oncológico en cuidado paliativo es una pieza clave de la atención integral y la supervivencia. *Nutr Hops* 2022;39(4):814-23. DOI: 10.20960/nh.03828
4. Henry B. Evolving ethical and legal implications for feeding at the end of life. *Ann Palliat Med* 2017;6(1):87-90. DOI: 10.21037/apm.2017.01.01



Trabajo Original

Paciente crítico

Nutritional assessment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the modified "Nutrition Risk in the Critically ill" score, and its association with outcomes

Evaluación nutricional de pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática mediante la "Puntuación de Riesgo Nutricional en el Enfermo Crítico" modificada y su asociación con los resultados clínicos

Marta Rodrigues de Carvalho¹, Beatriz Schmidt Dal Berto¹, Amelia Maia Rodrigues², Lorena Ohrana Braz Prudente¹, Edmilson Leal Bastos de Moura²

¹Department of Neurology and ²Department of Intensive Medicine. Instituto Hospital de Base do Distrito Federal. Brasília, DF, Brazil

Abstract

Introduction: subarachnoid hemorrhage (SAH) is a rare and life-threatening cerebrovascular disease. Mitigating the factors that compromise patient recovery during neurocritical care due to SAH is of clinical benefit.

Objectives: to evaluate the nutritional risk of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using "The Modified Nutrition Risk in the Critically Ill" (mNUTRIC) score, and examine its association with outcomes such as mortality, time of mechanical ventilation, and functional status among survivors.

Methods: we designed a cross-sectional study. Patients with SAH admitted to the neurointensive critical care unit (neuroICU) in a tertiary care public hospital were eligible. The inclusion criteria were a minimum stay in the intensive care unit (ICU) of 24 hrs for subarachnoid hemorrhage from a nontraumatic, spontaneously ruptured cerebral aneurysm, and hospital admission within 24 hrs after the onset of symptoms.

Results: high nutritional risk as stratified by the mNUTRIC score was associated with discharge type (OR = 0.346; 95 % CI = 0.182-0.650; $p = 0.001$), acute hypertensive hydrocephalus (OR = 4.371; 95 % CI = 2.283-8.549; $p < 0.001$), and functional outcome (OR = 0.106; 95 % CI = 0.025-0.0388; $p < 0.001$). The mNUTRIC score was significantly different among median age ($p < 0.001$), length of stay in the neuroICU ($p = 0.005$), SOFA score ($p < 0.001$), and APACHE II score ($p < 0.001$) categories.

Conclusions: this study demonstrated an association between nutritional risk assessment and outcomes such as length of stay in the neuroICU, type of discharge, functional status, and mortality prediction accuracy.

Keywords:

Subarachnoid hemorrhage. Aneurysm. Nutritional sciences. Intensive care units. Critical care outcomes. Mortality.

Received: 22/02/2022 • Accepted: 07/04/2022

Conflicts of interest: the authors have no relevant conflicts of interest related to this article.

Funding source: the authors have no funding sources to declare.

Acknowledgements: the authors acknowledge and thank the Teaching and Research Department, Institute for Strategic Health Management, Federal District (IGESDF) and Dr. Carlos Enrique Uribe Valencia for their support.

Carvalho MR, Dal Berto BS, Rodrigues AM, Prudente LOB, Moura ELB. Nutritional assessment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the modified. "Nutrition Risk in the Critically ill" score, and its association with outcomes. *Nutr Hosp* 2022;39(4):709-715

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04093>

Correspondence:

Marta Rodrigues de Carvalho. CCSW 02, Bloco B, Apto. 232, Sudoeste. Brasília, DF, Brazil
e-mail: marta_rodrigues12@hotmail.com

Resumen

Introducción: la hemorragia subaracnoidea es una forma rara de enfermedad cerebrovascular que pone en peligro la vida del paciente. Reducir los factores que comprometen la recuperación de los pacientes durante los cuidados neurocríticos tiene beneficio clínico.

Objetivo: evaluar el riesgo nutricional de los pacientes con hemorragia subaracnoidea por aneurisma utilizando la puntuación "The Modified Nutrition Risk in the Critically Ill" (mNUTRIC) y su asociación con resultados como la mortalidad, el tiempo de ventilación mecánica y el estado funcional entre los supervivientes.

Método: diseñamos un estudio transversal. Fueron elegibles los pacientes con hemorragia subaracnoidea ingresados en la unidad de cuidados críticos neurointensivos (neuroUCI) de un hospital público de atención terciaria. Los criterios de inclusión fueron una permanencia mínima de 24 horas en la UCI, hemorragia subaracnoidea por rotura espontánea no traumática de aneurisma cerebral, e ingreso hospitalario en las 24 horas siguientes al inicio de los síntomas.

Resultados: el alto riesgo nutricional estratificado por la puntuación mNUTRIC se asoció con el tipo de alta (OR = 0,346; IC 95 % = 0,182-0,650; $p = 0,001$), la hidrocefalia hipertensiva aguda (OR = 4,371; IC 95 % = 2,283-8,549; $p < 0,001$) y el resultado funcional (OR = 0,106; IC 95 % = 0,025-0,0388; $p < 0,001$). La puntuación mNUTRIC presentó diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de edad ($p < 0,001$), duración de la permanencia en la neuroUCI ($p = 0,005$), puntuación SOFA ($p < 0,001$) y puntuación APACHE II ($p < 0,001$).

Conclusión: este estudio demuestra una asociación de la evaluación del riesgo nutricional con resultados como la necesidad de ventilación mecánica, la duración de la permanencia en la neuroUCI, el tipo de alta, el estado funcional y la precisión en la predicción de la mortalidad.

Palabras clave:

Hemorragia subaracnoidea.
Aneurisma. Ciencias de la nutrición. Unidades de cuidados intensivos. Resultados de cuidados críticos. Mortalidad.

INTRODUCTION

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a rare and life-threatening form of cerebrovascular disease, with rupture of one aneurysm accounting for 85 % of all subarachnoid hemorrhages (1). The mortality rate of SAH is up to 35 %, and at least 33 % of those who survive present with permanent disabilities (2).

Mitigating the factors that compromise patient recovery during neurocritical care due to SAH is of paramount importance. Poor nutrition is one of the main factors that leads to an increase in pro-inflammatory cytokines and a hypercatabolic state due to the release of stress hormones (3). The gold standard for nutritional evaluation is indirect calorimetry (IC), which is not usually available in the public health system. Previous studies have shown that aneurysmal subarachnoid hemorrhage creates a catabolic state similar to traumatic brain injury (4), and patients undergoing interventions experience a considerable elevation in resting energy expenditure (3).

The American Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM) recommend that patients be evaluated within 48 h of admission to an intensive care unit to analyze nutritional risk (5). The Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) score is an effective nutritional risk assessment tool developed specifically for critically ill patients (6). The Modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC) score is a simpler version that incorporates age, APACHE II, SOFA, number of comorbidities, and days from hospital to intensive care unit admission as variables. The patients were then divided into two categories: 0-4, the low score category, and 5-9, the high score category (7,8).

This study aimed to evaluate the nutritional risk of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the mNUTRIC score in a public hospital critical care unit and its association with outcomes such as mortality, time of mechanical ventilation, and functional status among survivors.

METHODS

STUDY DESIGN AND PATIENTS

This cross-sectional study was conducted between July 2020 and December, 2021. Patients with SAH admitted to the neurointensive critical care unit (neuroICU) in a tertiary-care public hospital were eligible. The total number of ICU beds was 20.

Inclusion criteria were a minimum stay in the intensive care unit (ICU) of 24 h, subarachnoid hemorrhage from a nontraumatic, spontaneously ruptured cerebral aneurysm, and hospital admission within 24 h after the onset of symptoms. The exclusion criteria were the absence of properly registered information in the medical records, history of trauma, hematologic diseases, and severe hepatic or renal dysfunction.

The present study was approved by our institutional research ethics committee (CAAE: 33398920.1.0000.8153) and was developed in compliance with the principles of the World Medical Association and the Declaration of Helsinki.

DATA COLLECTION

The variables analyzed were age, sex, comorbidities, length of mechanical ventilation, length of stay in the ICU, occurrence of brain death, vasospasm, delayed cerebral ischemia, acute hypertensive hydrocephalus requiring external ventricular drainage, therapeutic modalities (endovascular embolization or surgical clipping), Hunt-Hess score, Fisher scale, SOFA score, APACHE II score, mNUTRIC score, modified Rankin scale (mRS) at 3 months after hospital discharge, and body mass index.

Nutritional status at ICU admission was classified according to the mNUTRIC score in the nutritional low-risk (mNUTRIC score < 5) and high-risk group (mNUTRIC score $\geq$ 5).

Functional outcomes defined by the mRS were classified into good functional outcomes (mRS score of 0-2) and poor functional outcomes (mRS score of 3-6).

STATISTICAL ANALYSIS

IBM SPSS version 22.0 statistical software was used for the analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify sample normality. The results are expressed as percentage (for category variables) and median and interquartile range 1-3 (25th-75th percentile for continuous variables). Categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. Logistic regression analysis was used to analyze the association between mNUTRIC groups and other categorical variables. Results are presented as odds ratios (OR) and confidence intervals (CI). The Mann-Whitney U-test was used to compare continuous variables between the two groups. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier survival and expressed as the log-rank Mantel-Cox chi-square. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to analyze the accuracy of mNUTRIC for death. In all analyses a significance level of 0.05 was considered.

RESULTS

One hundred and eighty-four patients were screened for this study, and seven patients were excluded (met an exclusion criterion or more). Clinical data were collected.

Table I describes the general characteristics of the samples. The sample was comprised mostly of women (67.2 %). Median patient age was 56 years (interquartile range IQ1-IQ3: 47-64). The most commonly reported symptoms were syncope and headache, whether isolated or not. Grade-II and grade-III Hunt-Hess Scale clinical status conditions were most frequently observed. Sixty-two patients presented with Fisher Scale grade-4 conditions, and 23 presented with Fisher Scale grade-3 conditions. Rates of vasospasm, delayed cerebral ischemia, and rebleeding were 48.6 %, 48.6 %, and 5.1 %, respectively. Acute hypertensive hydrocephalus requiring external ventricular drainage occurred in 36.7 % of the patients.

Mechanical ventilation was required in 68.9 % of the patients. Median total time of mechanical ventilation was 10 days (interquartile range IQ1-IQ3: 6-15) and median hospitalization time in the neuroICU was also 10 days (interquartile range IQ1-IQ3: 6-17). Systemic arterial hypertension and smoking were the most common comorbidities.

Other relevant medians were as follows: body mass index, 26 (interquartile range IQ1-IQ3: 23-29); SOFA score, 5 (interquartile range IQ1-IQ3: 1-9); and APACHE II score, 19 (interquartile range IQ1-IQ3: 12-26).

Table II presents the comparison between the percentages of sex and outcomes as divided according to the mNUTRIC score nutritional group risk. There were no differences between groups

Table I. General characteristics of patients in the neuroICU

Variables	Median (IQR, 1-3)	n (%)
Age (years)	56 (47-64)	177 (100 %)
Sex		
Female	-	119 (67.2 %)
Male		58 (32.8 %)
First symptom		
Syncope	-	46 (26 %)
Isolated headache		41 (23.2 %)
Headache and syncope		29 (16.3 %)
Seizures		10 (5.6 %)
Hunt Hess Scale		
I	-	8 (4.5 %)
II		50 (28.2 %)
III		49 (27.7 %)
IV		18 (10.2 %)
V		48 (27.1 %)
Fisher Scale		
1	-	6 (3.4 %)
2		15 (8.5 %)
3		42 (23.7 %)
4		110 (62.1 %)
Mechanical ventilation requirement		
Yes	-	122 (68.9 %)
No		55 (31.1 %)
Vasospasm	-	86 (48.6 %)
Delayed cerebral ischemia	-	86 (48.6 %)
Rebleeding	-	9 (5.1 %)
Acute hypertensive hydrocephalus	-	65 (36.7 %)
Discharge to neurosurgery ward	-	105 (59.3 %)
Death	-	72 (40.7 %)
Time of mechanical ventilation (days)	10 (6-15)	122 (68.9 %)
Length of stay in the neuroICU (days)	10 (6-17)	177 (100 %)
Body mass index (kg/m ²)	26 (23-29)	177 (100 %)
SOFA	5 (1-9)	177 (100 %)
APACHE II	19 (12-26)	177 (100 %)
Systemic arterial hypertension	-	115 (65 %)
Diabetes mellitus	-	14 (7.9 %)
Smoking	-	52 (29.4 %)
Alcoholism	-	23 (13 %)
mNUTRIC score		
High risk	-	63 (35.6 %)
Low risk		114 (64.4 %)
Therapeutics		
Endovascular coiling	-	55 (31.1 %)
Neurosurgical clipping		75 (42.4 %)

Table II. Comparisons between mNUTRIC score groups considering sex and outcomes

Variables		mNUTRIC score classification		p*
		High nutritional risk	Low nutritional risk	
Sex	Female	40 (33.6 %)	79 (66.4 %)	0.4
	Male	23 (39.7 %)	35 (60.3 %)	
Need of mechanical ventilation	Yes	63 (51.6 %)	59 (48.4 %)	< 0.001
	No	0 (0 %)	55 (100 %)	
Type of discharge	Ward	27 (25.7 %)	78 (74.3 %)	0.001
	Death	36 (50 %)	36 (50 %)	
Rebleeding	Yes	3 (33.3 %)	6 (66.7 %)	0.88
	No	60 (35.7 %)	108 (64.3 %)	
Brain death	Yes	15 (44.1 %)	19 (55.9 %)	0.24
	No	48 (33.6 %)	95 (66.4 %)	
Vasospasm	Yes	28 (32.6 %)	58 (67.4 %)	0.41
	No	35 (38.5 %)	56 (61.5 %)	
Delayed cerebral injury	Yes	22 (39.3 %)	34 (60.7 %)	0.74
	No	35 (33.3 %)	70 (66.7 %)	
Acute hypertensive hydrocephalus	Yes	37 (56.9 %)	28 (43.1 %)	< 0.001
	No	26 (23.3 %)	86 (76.8 %)	
Functional outcome (mRS)	Good functional outcome	4 (8 %)	46 (92 %)	< 0.001
	Poor functional outcome	9 (45 %)	11 (55 %)	

*Significant differences were calculated using the chi-square test. Differences between groups were considered significant at $p < 0.05$.

in term of distribution of sexes. Among the patients who required mechanical ventilation, 51.6 % had a high nutritional risk, and 48.4 % had a low nutritional risk ($p < 0.001$). It is noteworthy that all patients classified as having a high nutritional risk required mechanical ventilation. Among patients who were discharged to the ward, the majority (74.3 %) were classified as having low nutritional risk. Only 25.7 % of patients discharged to the ward were classified as having high nutritional risk ($p = 0.001$). Among patients who developed acute hypertensive hydrocephalus, 56.9 % had a high nutritional risk and 43.1 % had a low nutritional risk ($p < 0.001$). The majority of patients classified as having low nutritional risk presented with good functional outcomes in the third month after discharge ($p < 0.001$).

Table III shows the results of the univariate logistic regression analysis. High nutritional risk stratified by mNUTRIC score was associated with discharge type (OR = 0.346; 95 % CI = 0.182-0.650; $p = 0.001$), acute hypertensive hydrocephalus (OR = 4.371; 95 % CI = 2.283-8.549; $p < 0.001$), and functional outcome (OR = 0.106; 95 % CI = 0.025-0.0388; $p < 0.001$).

Table IV displays the comparison between the parameter medians of the high and low mNUTRIC score groups. Patients classified under high nutritional risk presented with higher medians in all analyzed variables. Nevertheless, a statistically sig-

nificant difference was found only between the medians of age ($p < 0.001$), length of stay in the neuroICU ($p = 0.005$), SOFA score ($p < 0.001$), and APACHE II score ($p < 0.001$).

Figure 1 shows a Kaplan-Meier survival curve stratified according to nutritional risk status. Although the survival of patients at high nutritional risk was found to be lower, a statistically significant association was not observed (log-rank Mantel-Cox: 1.205, $p = 0.272$).

Figure 2 is a ROC curve of the capability of mNUTRIC score to predict the occurrence of death in the neuroICU. The area under the curve was 0.694 ($p < 0.001$). mNUTRIC scores were significantly associated with ICU mortality with the cutoff score > 4 (sensitivity = 0.73, specificity = 0.52).

DISCUSSION

The main objective of this retrospective single-center study was to evaluate the mNUTRIC score in a neurocritical care population and its association with death, time of mechanical ventilation, and functional status among survivors. To the best of our knowledge, this is the first Brazilian study to evaluate the mNUTRIC score in patients with SAH, and one of the few in the country to report epidemiological data about this population.

Table III. Association between mNUTRIC score, sex, and outcomes

Variable	OR (95 % CI)	Z-value	p*
Sex (male)	1.298 (0.674-2.48)	0.787	0.431
Need of mechanical ventilation	< 0.0001 (< 0.0001- < 0.0001)	0.014	0.989
Type of discharge	0.346 (0.182-0.650)	-3.268	0.001
Rebleeding	0.9 (0.185-3.541)	-0.45	0.884
Brain death	1.562 (0.722-3.340)	1.150	0.250
Vasospasm	0.772 (0.414-1.431)	-0.819	0.413
Delayed cerebral ischemia	1.263 (0.651-2.426)	0.697	0.486
Acute hypertensive hydrocephalus	4.371 (2.283-8.549)	4.391	< 0.0001
Functional outcome (mRS)	0.106 (0.025-0.0388)	-3.257	0.001

*Results presented as odds ratios (OR) and confidence intervals (CI). Associations were calculated using logistic regression and were considered significant at $p < 0.05$.

Table IV. Comparison of median values for the groups with high and low mNUTRIC scores

Variables	mNUTRIC score classification		p*
	High nutritional risk Median (IQR1-IQR3)	Low nutritional risk Median (IQR1-IQR3)	
Age (years)	62 (55-70)	52 (45-60)	< 0.001
Time of mechanical ventilation (days)	10 (6-15)	8 (6-14)	0.300
Length of stay in the neurolCU (days)	12 (8-23)	9 (6-15)	0.005
Body mass index (kg/m ²)	27 (24-29)	25 (22-29)	0.057
SOFA	9 (6-11)	2 (1-6)	< 0.001
APACHE II	27 (24-30)	14 (10-18)	< 0.001

*Significant differences were calculated using the Mann-Whitney U-test. Differences between groups were considered significant at $p < 0.05$.

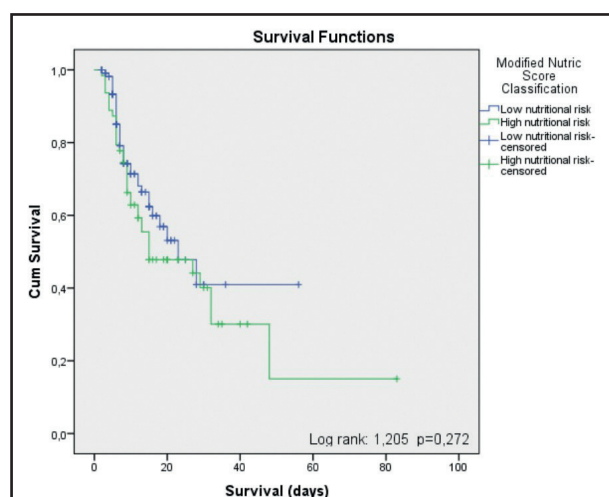


Figure 1.

Kaplan-Meier survival curves of patients according to nutritional risk status.

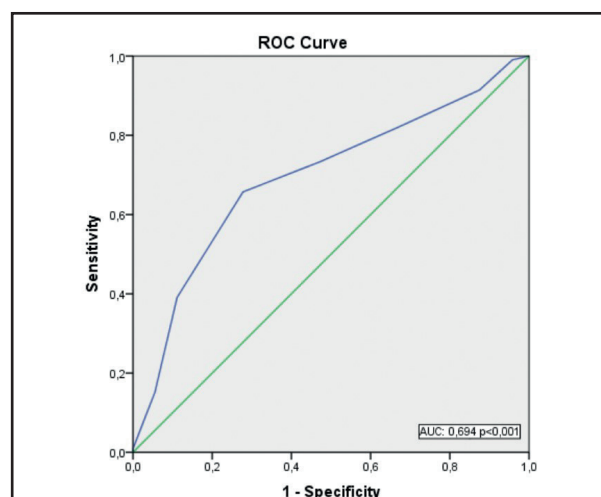


Figure 2.

Receiver operating characteristic curve of mNUTRIC score according to mortality risk.

Our study showed that aneurysmal subarachnoid hemorrhage was more common among women, with a median age of 56 years. It is widely recognized that women are most commonly affected by SAH among the two sexes, and that the peak of involvement occurs around the fifth decade of life (9). A Swiss report showed that the median age of incidence of SAH in patients was 56 years, and that patients in that age group were more severely affected, according to stratification and prognosis scales; they also have a higher chance of rupture in case of anterior circulation aneurysm (10).

It has been reported that patients with acute neurological injury have increased energy parameters due to hormonal and pro-inflammatory cytokines, but factors such as delay in finding appropriate intensive care units or recognizing the illness can also interfere with correct treatment (3). Patients at high nutritional risk also are at an elevated risk of adverse effects (mortality, infections, complications, and prolonged ICU hospitalization), which may indicate a causal relationship (11-13).

In our sample, 35.6 % of patients were classified as having a high-risk nutritional score. Nutritional risk status was significantly associated with discharge type, acute hydrocephalus, and functional outcomes.

There are intrinsic characteristics that also need to be considered, such as the strong dependence of nerve cells on energy and nutrients to maintain homeostasis (14). Acute injury exacerbates this dependence, and the importance of defining patients at nutritional risk lies in the identification of a modifiable factor that can optimize the recovery of this population. For example, it was already shown that brain injury disrupts the effects of insulin on brain glucose metabolism (15). Once insulin fosters glycogen storage in astrocytes, stimulates protein and genetic material synthesis in the brain, and drives glucose metabolism to neuronal repair pathways, it is important to be aware of the nutritional strategy that may optimize its action (15). All these factors may affect functional outcomes.

The association between nutritional status and development of acute hypertensive hydrocephalus is noteworthy. This complication occurs due to inflammation, apoptosis, oxidative stress, and fibrotic processes caused by the blood in the arachnoid granulations (16,17). Catabolic states and a negative nitrogen balance occur because of inflammation. This disease process makes it essential to identify patients and provide them with adequate nutritional sources, in order to reduce its severity (18).

Although there was no difference in patients requiring mechanical ventilation and time under mechanical ventilation between the low and high nutritional risk groups, all patients classified as having high nutritional risk needed mechanical ventilation, and the median time under mechanical ventilation was greater in this group. In other samples from critically injured patients (surgical and general non-neurological studies), the mNUTRIC score was significantly associated with an increased duration of mechanical ventilation (19-22). On the other hand, the longer length of stay in the ICU among patients with high nutritional risk agrees with previously reported findings (21,23).

The mNUTRIC score can not only be considered a nutritional tool but also a prognostic marker owing to its wide impact on mortality. In our study, it was associated with the type of discharge (death or discharge to the hospital ward). From these results, we can infer that patients who fit the high risk nutritional score profile should receive early nutritional intervention to decrease mortality (21,22,24).

In the current study, although a high mNUTRIC score was associated with a shorter survival curve, this association was not statistically significant. Previous studies and the original description by Rahman et al. demonstrated that a high mNUTRIC score was strongly associated with shorter survival curves (7,20,21,25).

As seen in previous studies, the mNUTRIC score can be used to predict nutritional risk related to mortality, even in a critically ill population, such as patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Although our area under the curve value was slightly smaller than that reported in previous studies, there are no other reports applying this score specifically in this population. Perhaps, to achieve greater accuracy in this specific population, it is necessary to incorporate neurological prognostic score scales into the variables analyzed by the mNUTRIC score. In other profiles of critically ill patients, mNUTRIC scores are helpful in assessing nutritional risk as well as general outcomes (7,26,27).

The present study had some limitations. First, it had a cross-sectional design and, consequently, may include inference when looking for causal relationships. Second, it was conducted at a single center, in which data were retrieved from electronic medical records. Conducting further research, such as multi-center, randomized controlled trials, is needed to better determine which nutritional interventions can indeed improve patient outcomes according to stratification by mNUTRIC.

CONCLUSIONS

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a devastating disease. Patients with this condition are a susceptible population, and screening their nutritional status helps design strategies that may improve their outcomes. This is the first Brazilian study to apply the mNUTRIC score in patients with SAH, and one of the few reports applying this score in patients with neurological compromise. It demonstrates an association between nutritional risk assessment and outcomes such as length of stay in the neuro-ICU, type of discharge, functional status, and mortality prediction accuracy.

REFERENCES

1. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017;389(10069):655-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7
2. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10:349-56. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70017-5
3. Tavares T, Roehl K, Koffman L. Nutrition in the Neurocritical Care Unit: a New Frontier. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23(5):16. DOI: 10.1007/s11940-021-00670-8

4. Kasuya H, Kawashima A, Namiki K, Shimizu T, Takakura K. Metabolic profiles of patients with subarachnoid hemorrhage treated by early surgery. *Neurosurgery* 1998;42:1265-8. DOI: 10.1097/00006123-199806000-00038
5. McClave SA, Taylor BE, Martindale R, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enter Nutr* 2016;40(2):159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
6. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15(6):R268. DOI: 10.1186/cc10546
7. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the “modified NUTRIC” nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr* 2015;34(1):158-62. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.015
8. Mukhopadhyay A, Henry J, Ong V, Leong CS, Teh AL, van Dam RM, et al. Association of modified NUTRIC score with 28-day mortality in critically ill patients. *Clin Nutr* 2017;36(4):1143-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.004
9. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(11):806-14. DOI: 10.1590/0004-282X20190112
10. Schatlo B, Fung C, Stienen MN, Fathi AR, Fandino J, Smoll NR, et al. Incidence and Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage (Swiss SOS). *Stroke* 2021;52(1):344-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029538
11. Kondrup J. Nutrition risk screening in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(2):159-61. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000551
12. Zhang P, Bian Y, Tang Z, Wang F. Use of Nutrition Risk in Critically Ill (NUTRIC) Scoring System for Nutrition Risk Assessment and Prognosis Prediction in Critically Ill Neurological Patients: A Prospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(5):1032-41. DOI: 10.1002/jpen.1977
13. Qi H, Yang X, Hao C, Zhang F, Pang X, Zhou Z, et al. Clinical Value of Controlling Nutritional Status Score in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2019;126:e1352-8. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.100
14. Abdelmalik PA, Dempsey S, Ziai W. Nutritional and Bioenergetic Considerations in Critically Ill Patients with Acute Neurological Injury. *Neurocrit Care* 2017;27(2):276-86. DOI: 10.1007/s12028-016-0336-9
15. Schmidt JM, Claassen J, Ko SB, Lantigua H, Presciutti M, Lee K, et al. Nutritional support and brain tissue glucose metabolism in poor-grade SAH: a retrospective observational study. *Crit Care* 2012;16(1):R15. DOI: 10.1186/cc11160
16. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Biomed Res Int* 2017;2017:8584753. DOI: 10.1155/2017/8584753
17. Kuo LT, Huang AP. The Pathogenesis of Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):5050. DOI: 10.3390/ijms22095050
18. Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, Zimmerman J, Schmidt JM, Claassen J, et al. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2015;84(7):680-7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001259
19. de Vries MC, Koekkoek WK, Opdam MH, van Blokland D, van Zanten AR. Nutritional assessment of critically ill patients: validation of the modified NUTRIC score. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(3):428-35. DOI: 10.1038/s41430-017-0008-7
20. Brascher JMM, Peres WAF, Padilha PC. Use of the modified “Nutrition Risk in the critically ill” score and its association with the death of critically ill patients. *Clin Nutr ESPEN* 2020;35:162-6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.005
21. Lin PY, Yen YT, Lam CT, Li KC, Lu MJ, Hsu HS. Use of modified-NUTRIC score to assess nutritional risk in surgical intensive care unit. *J Chin Med Assoc* 2021;84(9):860-4. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000565
22. Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(5):253-6. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_24_17
23. Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, Alves M, Virella D, Heyland DK; Portuguese NUTRIC Study Group. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients-A multicenter prospective cohort study. *J Crit Care* 2017;37:45-9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.08.001
24. Jeong DH, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Seo J, Kim Y, et al. Comparison of Accuracy of NUTRIC and Modified NUTRIC Scores in Predicting 28-Day Mortality in Patients with Sepsis: A Single Center Retrospective Study. *Nutrients* 2018;10(7):911. DOI: 10.3390/nu10070911
25. Mayr U, Pfau J, Lukas M, Bauer U, Herner A, Rasch S, et al. NUTRIC and Modified NUTRIC are Accurate Predictors of Outcome in End-Stage Liver Disease: A Validation in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients* 2020;12(7):2134. DOI: 10.3390/nu12072134
26. Wang N, Wang MP, Jiang L, Du B, Zhu B, Xi XM. Association between the modified Nutrition Risk in Critically Ill (mNUTRIC) score and clinical outcomes in the intensive care unit: a secondary analysis of a large prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2021;21(1):220. DOI: 10.1186/s12871-021-01439-x
27. Tseng CC, Tu CY, Chen CH, Wang YT, Chen WC, Fu PK, et al. Significance of the Modified NUTRIC Score for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Nutrients* 2021;14(1):198. DOI: 10.3390/nu14010198



Trabajo Original

Nutrición artificial

Manipulación de fármacos para su administración por gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y nutrición enteral *Handling of drugs for administration by percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and enteral nutrition*

Amparo Vázquez Polo¹, Eduardo López Briz¹, José Luis Poveda Andrés¹, Juan Francisco Vázquez Costa²

¹Servicio de Farmacia y ²Unidad de ELA. Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Resumen

Introducción: la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa. Entre sus síntomas destaca la disfagia, que hace necesaria la colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para alimentarse.

La administración de fármacos por la PEG puede obstruirla, disminuir la eficacia del tratamiento y aumentar el riesgo de toxicidad, al alterar la forma farmacéutica original.

Objetivo: describir y analizar el grado de adecuación de la prescripción de fármacos administrados por PEG en pacientes con ELA y con nutrición enteral (NE).

Material y métodos: se revisó la prescripción del tratamiento farmacológico de los pacientes con ELA que ingresaban para la colocación de una PEG. Se analizó el grado de adecuación de los fármacos prescritos según los criterios de pérdida de eficacia, toxicidad, riesgo para el manipulador y compatibilidad con la NE, consultando la evidencia científica disponible.

Resultados: se revisaron las prescripciones médicas de los tratamientos de 34 pacientes, con un total de 307 medicamentos (mediana de 9 fármacos por paciente; rango, 2-17). Se pautaron por la PEG 267 medicamentos de administración oral (mediana de 8 por paciente; rango, 2-15). El 81,65 % fueron formas sólidas y se modificó la forma farmacéutica en el 43 % por riesgo de oclusión de la sonda, toxicidad o pérdida de eficacia, afectando al 97 % de los pacientes.

Conclusiones: los pacientes con ELA y con PEG tienen riesgo de presentar problemas de seguridad y de pérdida de eficacia del tratamiento relacionados con la alteración de la forma farmacéutica original y de la interacción con la NE.

Palabras clave:

Esclerosis lateral amiotrófica. Gastrostomía endoscópica percutánea. Interacción fármaco-nutriente. Medicamentos peligrosos. Nutrición enteral. Sondas digestivas.

Abstract

Introduction: amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease. Its symptoms include dysphagia that may make it necessary to place a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for feeding. The administration of drugs by PEG can obstruct it, decrease the effectiveness of treatment, and increase the risk of toxicity by altering the original pharmaceutical form.

Objective: to describe and analyze the degree of adequacy of the prescription of drugs administered by PEG in patients with ALS and with enteral nutrition (EN).

Material and methods: the prescription of pharmacological treatment for patients with ALS who were admitted for placement of a PEG was reviewed. The degree of adequacy of the prescribed drugs was analyzed according to criteria of loss of efficacy, toxicity, risk for handler, and compatibility with EN by consulting the available scientific evidence.

Results: the medical prescriptions of the treatments of 34 patients were reviewed, with a total of 307 medications (median of 9 drugs per patient, range 2-17). Via PEG 267 oral medications (median 8 per patient, range 2-15) were prescribed; 81.65 % were solid forms, and the pharmaceutical form was modified in 43 %, due to the risk of catheter occlusion, toxicity or loss of efficacy, affecting 97 % of the patients.

Conclusions: patients with ALS and PEG are at risk of presenting safety problems and loss of treatment efficacy related to alteration of the original pharmaceutical form and the interaction with EN.

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis. Enteral nutrition. Enteral tubes. Food-drug interactions. Hazardous drugs. Percutaneous endoscopic gastrostomy.

Recibido: 12/11/2021 • Aceptado: 09/03/2022

Conflictos de intereses: JFVC ha recibido pagos de inscripciones y viajes a congresos de Italfármaco.

Vázquez Polo A, López Briz E, Poveda Andrés JL, Vázquez Costa JF. Manipulación de fármacos para su administración por gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y nutrición enteral. Nutr Hosp 2022;39(4):716-722

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03946>

Correspondencia:

Amparo Vázquez Polo. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell, 106. Valencia 46026
e-mail: vazquez_amppol@gva.es

INTRODUCCIÓN

La gestión del paciente crónico es uno de los objetivos más importante del sistema sanitario público. En España, el 45,6 % de la población mayor de 16 años sufre al menos un proceso crónico (1). Este tipo de patologías son, hoy por hoy, la causa más importante de mortalidad y de utilización de los servicios sanitarios. Distintas sociedades científicas, han elaborado guías de práctica clínica que contemplan el manejo y seguimiento de pacientes con pluripatologías y comorbilidades (2,3).

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta predominantemente a las motoneuronas superior (MNS) e inferior (MNI). De acuerdo con el lugar de inicio, se diferencia entre ELA espinal, que comienza con trastornos motores en las extremidades, y ELA bulbar, con afectación de la musculatura bulbar (4).

Los pacientes con ELA son un grupo de pacientes crónicos complejos debido a sus características (enfermedad rápidamente progresiva, comorbilidades, aspectos cognitivos y funcionales) y a los importantes cuidados sanitarios que precisan (asistencia sanitaria especializada, ventilación asistida, ostomías) (5,6), por lo que deben tratarse en unidades multidisciplinarias.

El 16-55 % de los pacientes con ELA presentan al diagnóstico algún signo de desnutrición que puede empeorar el curso de la enfermedad (7). Además, dado su carácter progresivo, la mayoría de los pacientes con ELA bulbar y un porcentaje muy significativo de aquellos con ELA espinal acabarán precisando la colocación de una sonda enteral de alimentación (8,9), siendo la gastrostomía percutánea endoscópica (PEG) la vía de acceso enteral más usada (10).

La manipulación de los fármacos para su administración a través de estas sondas de alimentación conlleva algunos riesgos y puede disminuir su eficacia terapéutica. Al modificarse la forma farmacéutica original, se puede disminuir la efectividad del fármaco (por cambio en el lugar de absorción o favoreciendo su inactivación), alterar la duración de su acción o aumentar su toxicidad. Por otro lado, las formas farmacéuticas administradas pueden obstruir la sonda y requerir la retirada de esta, originando por tanto la imposibilidad de alimentarse adecuadamente (11) y precisando una nueva colocación.

El personal sanitario presenta por lo general múltiples dudas en la manipulación que los medicamentos requieren para ser administrados por esta vía. En la bibliografía se constata que un importante porcentaje del personal de enfermería tritura rutinariamente los medicamentos con cubierta entérica y de liberación prolongada (12,13). Pero en el caso de los cuidadores o familiares en el domicilio, el problema se agrava al no disponer ni de la formación, ni de la información necesarias (14).

Por otro lado, el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) también informó de los riesgos de la administración de fármacos a través de sondas de nutrición enteral e incluso publicó unas recomendaciones de administración (15,16).

Además de los aspectos reseñados, hay que considerar también la exposición del paciente o cuidador a los posibles efectos tóxicos de los llamados medicamentos peligrosos (incluidos en

la lista del *National Institute of Occupational Safety and Health*, NIOSH, y adaptada en España por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo) (17,18), cuando se modifica la forma farmacéutica original. La NIOSH agrupa estos fármacos en una Lista 1 de medicamentos carcinógenos y una Lista 2 integrada por aquellos medicamentos no clasificados como carcinógenos pero que reúnen alguna otra característica de peligrosidad (teratogenicia, toxicidad reproductiva, genotoxicidad o toxicidad para órganos a bajas dosis). La última versión de esta lista de medicamentos peligrosos publicada por la NIOSH se encuentra en fase de alegaciones o de aprobación.

Un aspecto muy importante en el manejo de pacientes crónicos complejos es el de fomentar el empoderamiento y la responsabilidad desde el inicio del tratamiento, así como garantizar la continuidad asistencial estableciendo mecanismos de comunicación adecuados.

El objetivo principal del presente trabajo es describir y analizar el grado de adecuación de la prescripción de los fármacos administrados por una PEG en pacientes con ELA y NE, según criterios de eficacia (pérdida de la actividad del fármaco, cambios en la duración de su acción), toxicidad, compatibilidad con la NE (posibilidad de obstrucción de la sonda) y riesgo para el manipulador, así como detallar las intervenciones farmacéuticas realizadas para mejorar y garantizar la efectividad y seguridad del tratamiento recibido.

Adicionalmente, se persigue describir el circuito de trabajo del farmacéutico hospitalario integrado con la Unidad de ELA del centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Al ingreso de un paciente con ELA en el hospital para la colocación de una PEG, y tras una interconsulta por parte de la Unidad de ELA, el farmacéutico responsable revisa el tratamiento farmacológico del paciente a nivel ambulatorio y hospitalario, validando su adecuación, efectividad y seguridad, la posibilidad de su administración por PEG (según especialidad farmacéutica, forma farmacéutica y pauta de administración), el riesgo para el manipulador (según lista NIOSH 2020) (17) y la compatibilidad con la NE, según la información contenida en la "Guía de administración segura de fármacos por sondas de alimentación", elaborada por el Servicio de Farmacia del Hospital, u otras bases de datos relevantes (17,19-24). Para acceder a dichos datos se han seguido los protocolos establecidos en nuestro centro sanitario.

Los cambios de medicación realizados, donde se indica la utilización de otras vías de administración o de formas farmacéuticas líquidas o dispersables alternativas, se comunican al médico mediante un informe que consta en la historia electrónica corporativa del paciente. En los casos en los que no se pueda administrar el tratamiento por la PEG, se propone cambio de medicación según la "Guía para el Intercambio Terapéutico" del hospital (22). También se informa del riesgo 1 para el manipulador y de la compatibilidad con la NE.

Al alta, el farmacéutico realiza una entrevista personal con el paciente y el cuidador, informando de las peculiaridades del tratamiento y resolviendo las dudas sobre el mismo (administración, horarios, trámites administrativos, etc.). Además, se facilita material escrito de fácil comprensión con un conjunto de recomendaciones generales de administración de fármacos por sonda (elaborado por el Servicio de Farmacia del hospital) (19), así como una información individualizada para cada paciente según su perfil farmacoterapéutico.

Durante el periodo comprendido desde junio de 2017 hasta diciembre de 2020 se revisaron los perfiles farmacoterapéuticos de los 34 pacientes sobre los que el neurólogo había formulado interconsultas. El 56 % fueron hombres con una mediana de edad de 68 años (rango 44-79). En todos los casos los pacientes eran portadores de una PEG y el tamaño de la sonda utilizada era de 12F. La pauta de administración de la NE fue intermitente cada 4-6 horas y el tipo de dieta utilizada fue en todos los casos polimérica hiperproteica.

RESULTADOS

A los 34 pacientes del estudio se les prescribieron en total 307 medicamentos, una mediana de 8 fármacos por paciente (rango, 2-17). Los fármacos más prescritos aparecen en la tabla I, destacando el riluzol y el baclofeno. Los grupos farmacológicos más prescritos fueron el correspondiente al riluzol (10,7 % de los fármacos), afectando al 100 % de los pacientes; antidepresivos (9,1 % de los fármacos), afectando al 66,7 % de los pacientes; antihipertensivos (6,8 %), afectando al 39,4 % de los pacientes, y benzodiacepinas (5,9 %), en el 24,2 % de los pacientes (Fig. 1).

Se pautaron por la PEG un total de 267 fármacos, con una mediana de 7 medicamentos por paciente (rango, 2-15). De los 267 fármacos, 218 fueron formas sólidas (81,7 %), de las que se realizaron modificaciones de la forma farmacéutica en 93 casos (43 %), afectando al 97 % de los pacientes (Fig. 2). En 49 casos (52,7 %) se recomendó cambiar a formas líquidas, en 27 medicamentos (29 %) a formas bucodispersables, en 9 (9,7 %) a gránulos o sobres, en 6 (6,5 %) se cambió de comprimidos de liberación retardada a los correspondientes de liberación inmediata, en 3 (3,2 %) se aconsejó cambio de comprimidos a cápsulas, y en un solo fármaco se propuso cambio a comprimidos efervescentes.

En 12 medicamentos (5,5 %) se indicó el aumento del volumen de dilución del fármaco para su administración, así como la cantidad del agua de lavado de la sonda posterior por riesgo de obstrucción de ésta debido a la naturaleza de la forma farmacéutica utilizada (Fig. 3).

Se aconsejó administrar inmediatamente el fármaco, para evitar la degradación de los principios activos y por tanto la pérdida de eficacia de los mismos, en 62 casos (28,4 %), destacando en estos casos la prescripción de pentoxifilina (13,1 %), calcifediol (8,2 %), lormetazepam (6,6 %), clonazepam (6,6 %) y ebastina (6,6 %).

En el 6,40 % de los fármacos (14 medicamentos) se recomendó su administración junto con la NE debido al potencial gastrolesivo del fármaco (baclofeno 10, diclofenaco 2, dutasterida 2).

Tabla I. Fármacos más prescritos

Fármacos	N.º de casos	% de los fármacos prescritos
Riluzol	33	12,46
Baclofeno	10	3,78
Enalapril	9	3,4
Amitriptilina	8	3
Pentoxifilina	8	3
Olanzapina	7	2,65
Atorvastatina	6	2,27
Calcifediol	5	1,89
Fluconazol	5	1,89
Omeprazol	5	1,89
Clonazepam	4	1,51
Ferroglicina	4	1,51
Lormetazepam	4	1,51
Mirabegron	4	1,51
Mirtazapina	4	1,51
Levotiroxina	4	1,51
Risedronato	4	1,51
Trazodona	4	1,51
Valsartan	4	1,51
Zolpidem	4	1,51
Macrogol	3	1,14
Morfina	3	1,14
Paroxetina	3	1,14
Ranitidina	3	1,14
Solifenacina	3	1,14
Tizanidina	3	1,14
Colecalciferol	3	1,14
Duloxetina	3	1,14
Fenofibrato	3	1,14
Furosemida	3	1,14
Otros	97	36,33

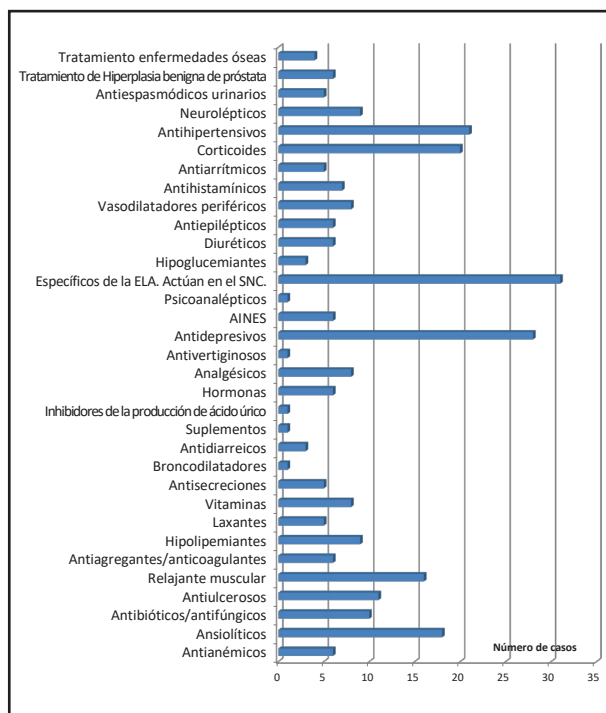


Figura 1.
Grupos farmacológicos prescritos.

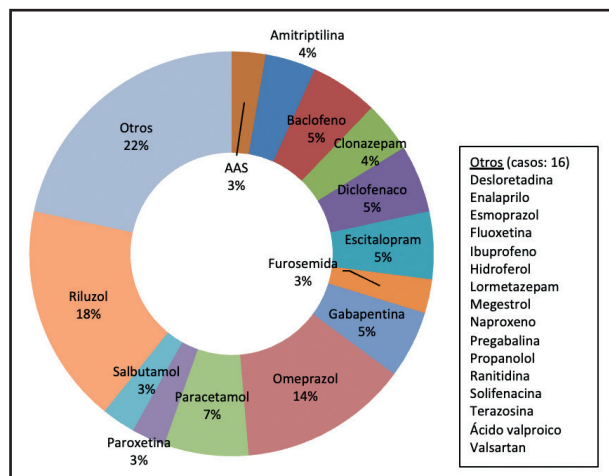


Figura 2.
Fármacos a los que se les modificó la forma farmacéutica.

Se propuso el cambio de fármaco al no disponer de forma farmacéutica alternativa disponible que pudiera administrarse por PEG en 22 casos (10 %). En 13 de ellos por ser profármaco o inactivarse con el pH gástrico, en 9 por tratarse de comprimidos de liberación prolongada y no disponer de forma de administración rápida o por existir otras vías de administración alternativas, como es el caso del tapentadol, en el que se aconsejó recurrir a la presentación de parches transdérmicos de fentanilo (Fig. 4).

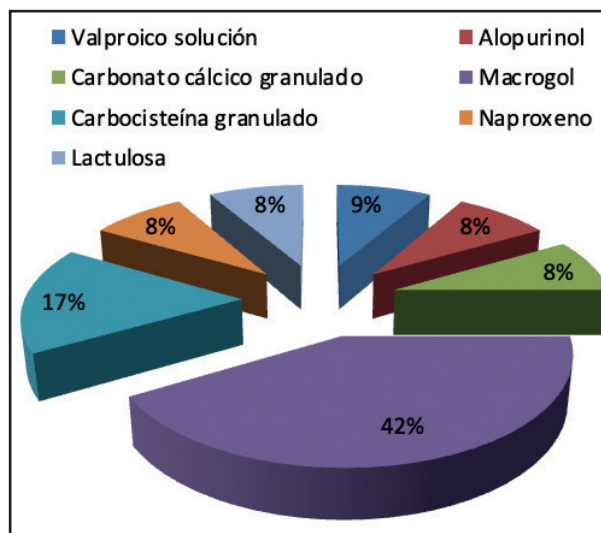


Figura 3.
Fármacos en los que se aumentó el volumen de dilución.

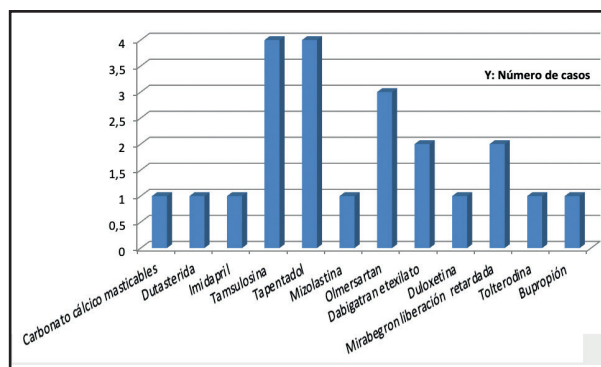


Figura 4.
Cambio de principio activo por no poder administrarse por PEG.

En el 5,4 % de los fármacos se aconsejó la protección del manipulador por tratarse de fármacos incluidos en la Lista 2 de NIOSH 2020 (Fig. 5).

En el 9,5 % (17 casos) de los tratamientos se realizaron recomendaciones especiales relativas a su seguridad (gastrotoxicidad, 7,8 %; protección ocular, 1,7 %) y en un 17,9 % (39 casos) se recomendó monitorizar la eficacia del tratamiento (hipoglucemiante 10,3 %, antihipertensivos 76,9 %, antiagregantes 7,6 %, anticoagulantes 5,2 %).

En el caso de 94 fármacos se aconsejó administrarlos una hora antes o dos horas después de la NE (30,6 % de los fármacos administrados por sonda), afectando al 100 % de los pacientes (Fig. 6). En relación con 79 fármacos se debió a problemas de estabilidad con la NE. En 15 medicamentos, incluyendo lansoprazol (5,6 %), zolpidem (4,5 %) y lormetazepam (4,5 %), se aconsejó su administración separada de la NE con el objetivo de mejorar la absorción de estos y, por tanto, su eficacia.

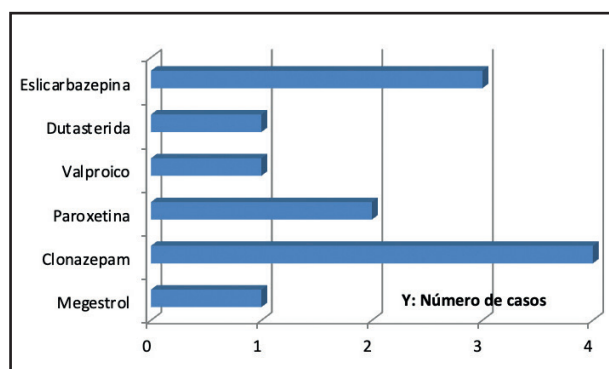


Figura 5.

Fármacos incluidos en la lista NIOSH.

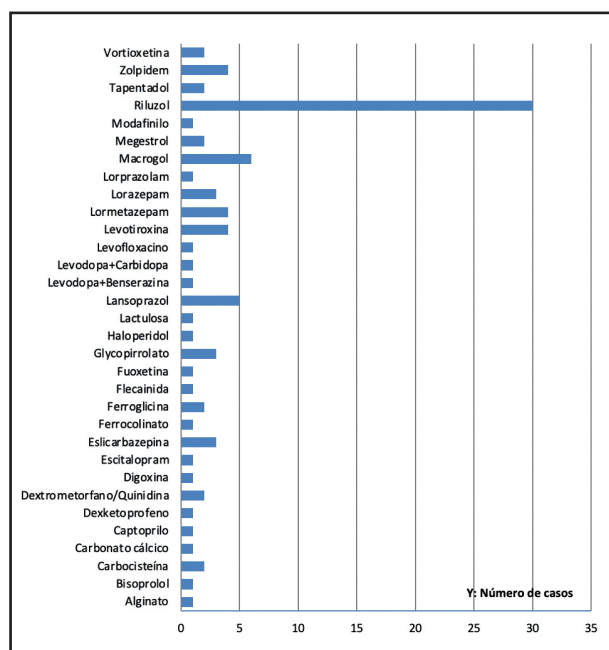


Figura 6.

Fármacos que se aconsejó administrar separados de la nutrición enteral.

Durante el seguimiento, ningún paciente sufrió obstrucción de la sonda PEG que motivara un recambio antes de lo programado.

DISCUSIÓN

Un 86 % de los pacientes con ELA presentan problemas de disfagia en el curso de su enfermedad, con pérdidas importantes de peso y, por tanto, algún tipo de desnutrición, por lo que muchos de ellos (53 %) son portadores de sondas enterales de alimentación, lo que dificulta la administración de fármacos y pone en riesgo la eficacia del tratamiento (25,26).

El número de medicamentos prescritos, el número de administraciones diarias, la utilización de la sonda durante un largo periodo de tiempo, así como el uso de la NE, son factores de riesgo que aumentan la probabilidad de aparición de complicaciones mecánicas o problemas de obstrucción de la sonda (27,28).

En nuestro estudio, la presentación del 81,7 % de los fármacos prescritos era sólida, suponiendo una mediana de 7 fármacos sólidos por paciente. Estos pacientes son subsidiarios de sufrir algún tipo de complicación relacionada con la administración de medicamentos por la sonda (27), siendo necesario el cambio a presentaciones líquidas (soluciones, gotas), o dispersables (comprimidos bucodispersables, gránulos), o incluso el cambio de principio activo, en un 43 % de estas, con el objetivo de disminuir el riesgo de obstrucción de la sonda. Estos resultados son superiores a los observados en otros estudios realizados donde la prescripción de medicamentos en forma líquida era minoritaria (29-31).

Como en otros estudios consultados (32), cabe destacar en nuestra serie la gran proporción de pacientes afectados por estas intervenciones (97 %). Estos datos son incluso superiores a otros trabajos publicados, donde al 43 % de los pacientes se les manipuló o trituró la medicación oral para administrarla por sonda de manera inadecuada (29). Esto pudo deberse a que la gran mayoría de nuestros pacientes llevaban tratamiento con riluzol y al elevado número de fármacos prescritos por paciente. Todos estos cambios evitaron la necesidad de recambio precoz de sonda por obstrucción, lo que redundó en una reducción de los desplazamientos al hospital y una menor carga asistencial en los servicios de endoscopias.

Entre los fármacos a los que se cambió la forma farmacéutica para facilitar su administración destacaron el omeprazol, riluzol, y paracetamol. Coincidiendo con otros estudios consultados, el omeprazol y el paracetamol fueron los medicamentos que más frecuentemente se administraron (27,30,31). Aunque el omeprazol puede administrarse por sonda, en nuestros pacientes se prefirió utilizar otro fármaco del mismo grupo farmacoterapéutico, como es el lansoprazol bucodispersable, de más fácil administración, como también aparece recogido en otras series (27).

Las recomendaciones para la administración de fármacos por sonda aconsejan el cambio de la forma farmacéutica sólida a la líquida siempre que exista una presentación comercializada correspondiente (33,34). En el caso del riluzol, aunque los comprimidos se pueden triturar, se prefirió el cambio a forma líquida para evitar la obstrucción de la sonda. Por otro lado, en los tratamientos con escitalopram o diclofenaco se aconsejaron comprimidos bucodispersables, mientras que en el caso del paracetamol y el baclofeno, estos se cambiaron a formas líquidas.

Como en otros estudios, la forma farmacéutica de las cápsulas fue poco prescrita, a pesar de ser más fácil su administración por sonda. Por ese motivo, en algunos fármacos sin formas líquidas comercializadas se prefirió el uso de capsulas (27).

Conforme avanzaba el estudio, algunos de los fármacos que inicialmente se pautaban en forma sólida, como resultado de la información dada al facultativo en relación con pacientes previos se prescribieron en forma líquida o bucodispersable, como es el caso de lansoprazol, riluzol, paracetamol, etc., con el fin de fa-

cilitar su administración, lo que demuestra la sensibilización del personal facultativo hacia este problema. El uso de estas formulaciones desde la primera prescripción, cuando están disponibles, además de disminuir el riesgo futuro de atragantamiento en los pacientes con disfagia puede facilitar la posterior adherencia terapéutica, al disminuir el número de cambios de tratamiento necesarios al colocar la PEG.

El grupo farmacológico más prescrito fue el relacionado con el sistema nervioso central, algo lógico considerando que se dispone de un tratamiento modificador del curso de la enfermedad (riluzol) y que gran parte de los síntomas presentes en esta patología (como la espasticidad, la sialorrea, el insomnio, los problemas del sueño, la fatiga, la ansiedad o la depresión) se tratan con fármacos que actúan en el sistema nervioso central (8).

Todos los pacientes, un porcentaje superior al recogido en la bibliografía (35), presentaban alguna incompatibilidad del tratamiento con la nutrición enteral, ya que a la mayoría de los ellos se les prescribió riluzol. Las guías de administración de fármacos por sonda consultadas (36) aconsejan su administración separada de la nutrición enteral. También destacaron tratamientos con macrogol (gran riesgo de interacción y obstrucción de la sonda) y tiroxina (incompatible con fórmulas enterales con fibra y soja). En un 14,89 % de los casos en que se administraron separados de la NE, se aconsejó administrarlos una hora antes de la nutrición enteral para facilitar su absorción, tal y como indicaba la ficha técnica, y mejorar así su eficacia.

La protección del manipulador fue otro aspecto a considerar. Aunque fue pequeño el porcentaje de actuaciones con medicamentos peligrosos, no hay que olvidar la importancia de informar al paciente y, especialmente, a los cuidadores acerca de los riesgos ligados con la manipulación de este tipo de medicamentos, ya que se ven expuestos reiteradamente a ellos. En nuestro estudio se trató de medicamentos pertenecientes a la clase 2 de NIOSH (clonazepam, paroxetina, valproico, eslicarbazepina, megestrol). En otros trabajos consultados (37), este tipo de medicamentos supuso el 11,6 % de las intervenciones, la mayoría perteneciente al grupo 1 de la NIOSH. Cabe destacar la información dada a un pequeño porcentaje de pacientes referentes a la posible toxicidad ocular al triturar los comprimidos de solifenacina (1,7 %), en los que se aconsejó realizar la operación en una bolsa de plástico.

Tal y como aconseja la bibliografía consultada (27), en los medicamentos que no podían administrarse por la sonda y no existía forma farmacéutica alternativa de administración (10 %), fue necesario considerar otra vía posible de administración o incluso el cambio a otro fármaco con efecto farmacológico semejante que pudiese administrarse por la sonda.

En un 46,3 % de los fármacos se realizaron recomendaciones relativas a la eficacia del tratamiento, la administración inmediata o la monitorización del efecto terapéutico (como, por ejemplo, en el caso de anticoagulantes, antihipertensivos e hipoglucemiantes), y en un 14,7 % estuvieron relacionadas con la seguridad del paciente (gastrolesividad, toxicidad ocular, obstrucción de sonda), ya que estos aspectos, como se ha observado en la bibliografía consultada, pueden influir en el fracaso terapéutico o en la falta de adherencia al tratamiento (38).

CONCLUSIONES

Los pacientes con ELA y con sondas de alimentación, en concreto con PEG, presentan un riesgo elevado de presentar problemas de seguridad y de pérdida de efectividad del tratamiento relacionados con la manipulación de la forma farmacéutica original y las interacciones con la nutrición enteral.

La formación e información al paciente y al cuidador es una estrategia que puede ayudar a incrementar la efectividad y seguridad del tratamiento, especialmente en este tipo de pacientes ya que, debido a sus características, tienen que manipularse para poder administrarlos por sondas. El trabajo coordinado de los distintos miembros del equipo asistencial ayuda a resolver estos problemas, aumentando la calidad de la atención sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación y líneas prioritarias de actuación. Madrid; 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion_E._Cronicidad_Final.pdf
2. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de selección y atención farmacéutica de pacientes crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Madrid 2015. Disponible en: https://www.sefh.es/biblioteca-virtual/cronicos/AF_INFORME_PACIENTE-GESTION-SANITARIA.pdf
3. Sociedad de Medicina Familiar y Comunitaria. Sociedad de Medicina Interna Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria; Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología; 2013. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/guias/desarrollo-de-guias-de-practica-clinica-en-pacientes-con-comorbilidad-y-pluripatologia>
4. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377(2):162-72. DOI: 10.1056/NEJMr1603471
5. Díaz-Gómez MF, Ortiz-Corredor F. Diseño y validación de un sistema de clasificación para evaluar el grado de discapacidad de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol* 2017;64(03):112-8. DOI: 10.33588/rn.6403.2016315
6. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19(3):360-75. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
7. López-Gómez J, De Luis-Román D. Soporte nutricional en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica: una revisión sistemática. *Nutr Clin Med* 2019;13(1):53-79.
8. Gálvez Jiménez N. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis. En: Shefner JM, Morrison RS, ed. UpToDate. Goddeau RP: UpToDate. Inc. <https://www.uptodate.com>.
9. Orient-López F, Terré R, Guevara-Espinosa D, Bernabeu-Guitart M. Tratamiento neurorrehabilitador de la esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol* 2006;43(09):549-55.
10. Olmo García MD, Virgili Casas N, Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, Wanden-Berghe V, Ashbaugh Enguadano R, et al. Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica: resumen de recomendaciones. *Nutr Hosp* 2018;35(5):1243-51. DOI: 10.20960/nh.2162
11. Romero Jiménez R, Ortega Navarro C, Cuerda Compes C. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2017;34(Supl. 1):57-76. DOI: 10.20960/nh.1240
12. Sohrevardi S, Jarahzadeh M, Mirzaei E, Mirjalili M, Tafti A, Heydari B. Medication errors in patients with enteral feeding tubes in the intensive care unit. *J Res Pharm Pract* 2017;6(2):100-5. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_17_9
13. Sari D, Kadifeli D, Akbiyik A, Taskiran N. Intensive care unit nurses knowledge of medication administration via enteral tubes. *Nurs Crit Care* 2018;23(3):141-6. DOI: 10.1111/nicc.12335

14. Paz-Rodríguez F, Andrade-Palos P, Llanos-Del Pilar AM. Consecuencias emocionales del cuidado del paciente con esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol* 2005;40(8):459-64. DOI: 10.33588/rn.4008.2004376
15. ISMP. Institute for Safe Medication Practices. Preventing errors when drugs are given via enteral feeding tubes. *Acute Care ISMP Medication Safety Alert*; 2010. Disponible en: <https://www.ismp.org/resources/preventing-errors-when-administering-drugs-enteral-feeding-tube>
16. ISMP. Institute for Safe Medication Practices. Recommendations. Oral dosage forms that should not be crushed. Disponible en: <http://www.ismp.org/recomendations/do-not-crush>
17. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings 2020. Connor T., Mackenzie B., Debord D., Trout D., O'Callaghan J., Ovesen J et al. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). Publication number 2020-0046.
18. Instituto Nacional de Higiene del Trabajo. Documentos técnicos. Medicamentos peligrosos: Medidas de prevención para su preparación y administración. INSHT; Septiembre 2016. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
19. Guía de Administración segura de Fármacos por Sonda Digestiva del Servicio de Farmacia. <http://intranetlafe/Publicaciones%20y%20Normas/Área%20Médica/Guía%20Administración%20Segura%20de%20Fármacos%20por%20sonda%20Digestiva%202016.pdf>
20. Ficha técnica del medicamento (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). <http://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
21. Micromedex®. <http://micromedexsolution.com/home/dispatch/ssl/true>
22. Guía para el Intercambio Farmacoterapéutico del hospital. [http://intranetlafe/Publicaciones%20y%20Normas/Área%20Médica/Intercambio_terapeutico_2012_3%20ed%2025%20mayo2018%20%20correcciones%202%20\(2\).pd](http://intranetlafe/Publicaciones%20y%20Normas/Área%20Médica/Intercambio_terapeutico_2012_3%20ed%2025%20mayo2018%20%20correcciones%202%20(2).pd)
23. Pubmed (US National Library of Medicine National Institute of Health). <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
24. BOT plus: fuente de datos del Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. <http://botplusweb.portalafarma.com>
25. Prior-Sánchez I, Herrera Martínez A, Tenorio Jiménez C, Molina Puerta, Calañas Continente A, Manzano García G, et al. Gastrostomía endoscópica percutánea en esclerosis lateral amiotrófica; experiencia en un hospital de tercer nivel. *Nutr Hosp* 2014;30(6):1289-94.
26. De Luis D, Izaola O, De la fuente B, Muñoz-Calero P, Franco-López A. Enfermedades neurodegenerativas; aspectos nutricionales. *Nutr Hosp* 2015;32(2):946-51.
27. Do Ouro Reis V, Ferreira C, Passos de Jesus R, Simoes Mendes-Netto R. Perfil de utilización de medicamentos administrados por sonda enteral en un hospital universitario. *Rev Chil Nutr* 2010;37:293-301. DOI: 10.4067/S0717-7518201000300004
28. Soares Barbosa A, Lacerda de Paula S, Soares Barbosa D, Ferreira da Cunha D. Oral drug administration by enteral tube in adults at a tertiary teaching hospital e-ESPEN Journal 2012;7(6):e241-4. DOI: 10.1016/j.clnme.2012.09.002
29. Trace L, Eisenhart A, Costello J. Development of a medication review service for patients with enteral tubes in a community teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(2):S4-S51. DOI: 10.2146/ajhp160519
30. Izadpahah M, Amraie N, Soltani F, Koyti L, Sayyadi S, Aghakouchakzadeh M, Hariri M. Medication administration through enteral feeding tubes in mechanically ventilated critically ill patients: Evaluation of the potential medication errors. *J of Pharm Care* 2019;7(3):49-53.
31. Motjaba Sohrevardi S, Hossein Jarahzadeh M, Mirzaei E, Mirjalili M, Dehghani Tafti A, Heydari B. Medication Errors in patients with enteral feeding tubes in the intensive care unit: *J Res Pharm Pract* 2017;6(2):100-5. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_17_9
32. Ferreira CJ Neto, Plodek CK, Soares FK, Andrade RA, Teleginski F, Rocha MD. Pharmaceutical interventions in medications prescribed for administration via enteral tubes in a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 2016;24:e2696. DOI: 10.1590/1518-8345.0619.2696
33. Sirvent M, Calvo MV, Sagalés M, Rodríguez-Penin I, Cervera M, Piñeiro G, et al. Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado. *Farm Hosp* 2013;37(1):15-25.
34. Boulata J, Long Carrera A, Harvey L, Hudson L, Macginnis C, Wessel J, et al. ASPEN Safe practices for enteral nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(1):15-103. DOI: 10.1177/0148607116673053
35. Borges de Silva M, Diaz de Brito P, Guaraldo L. Oral drugs at a hospital unit: adequacy for use via enteral feeding tubes. *Rev Bars Enferm* 2016;69(5):795-801.
36. Arenaza Peña AE, Arias Fernández L, Benítez Giménez MT, Bilbao Gómez Martino C, Borrego Hernando MI, Fernández Ruiz-Morón AM, et al. Guía de Administración de Medicamentos por Sondas de Alimentación Enteral. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid; 2012. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DGuía+de+administración%2F3n+de+medicamentos+por+sondas+de+alimentación%2F3n+enteral.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalClinicoSanCarlos&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352812967550&ssbinary=true>
37. Ingram V, Gaunt MJ, Grissinger M. The breakup: Errors when altering oral solid dosage forms. *Pa Patients Saf Advis* 2018;15(3).
38. Arenas Villafraña J, Nieto Guindo M, Romero Domínguez R, Tortajada Goitia B, Faus Felipe V. Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patologías víricas: VIH, VHB y VHC. *Farm Hosp* 2013;37(5):412-18.



Trabajo Original

Nutrición artificial

Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral *Hyponatremia among patients with total enteral tube feeding: prevalence and associated clinical factors*

Cristina Serrano Valles¹, Emilia Gómez Hoyos², Ana Ortolá Buigues², David Primo Martín³, Rebeca Jiménez Sahagún⁴, Susana García Calvo⁴, Juan José López Gómez⁴, Esther Delgado García³, Beatriz Torres Torres⁴, Olatz Izaola Jáuregui³, Marta Sánchez Ibáñez⁴, María Ángeles Castro⁴, Daniel de Luis Román⁴

¹Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Soria. Soria. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. ⁴Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Centro de Investigación Endocrinología y Nutrición Valladolid (IENVA). Valladolid

Resumen

Introducción: la hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente a nivel hospitalario. En pacientes con nutrición enteral (NE) puede influir en el abordaje terapéutico, así como en la selección del preparado nutricional.

Objetivos: describir la prevalencia de la hiponatremia en pacientes con NE y factores asociados.

Métodos: estudio retrospectivo de 1651 pacientes no críticos con NE, valorados por el Servicio de Endocrinología y Nutrición desde enero de 2014 hasta enero de 2020. Se recogieron la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) (kg/m²), el estado nutricional mediante el cuestionario *Mini Nutritional Assessment* (MNA), el diagnóstico principal y la presencia de hiponatremia al inicio y durante la NE.

Resultados: del total, el 53,9 % fueron hombres, con una mediana de edad de 76,8 [65,7-85,3] años. El diagnóstico principal más frecuente fue la patología neurológica (37,3 %). El 26,1 % de los pacientes presentaron hiponatremia: un 11,0 % al inicio de la NE y el 16,7% durante su administración. La hiponatremia fue más frecuente en aquellos con patología digestiva (28,7 %) e infecciosa (27,65 %). Según el MNA, hasta el 41,1 % presentaron desnutrición y la frecuencia de esta fue estadísticamente superior en los pacientes con que en aquellos sin hiponatremia (76,3 % vs. 55,8 %; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, únicamente la desnutrición se asoció de manera significativa con la presencia de hiponatremia, con una OR de 2,86 [IC 95 %: 1,5-4,88].

Conclusiones: la hiponatremia se detectó en un tercio de los pacientes con NE. Su presencia fue hasta 2 veces más frecuente en los pacientes desnutridos, independientemente de la edad, el sexo, el IMC y la patología basal.

Palabras clave:

Hiponatremia. Nutrición enteral. Desnutrición.

Abstract

Introduction: hyponatremia is the most frequent disturbance in hospitalized patients. This situation may influence the therapeutic approach in patients with total enteral tube feeding (TEN).

Objective: to study the prevalence of hyponatremia and the clinical factors that are associated with increased risk in a population with TEN.

Methods: a retrospective study from January 2014 to January 2020; 1,651 non-critically ill patients receiving TEN were included who were assessed by the Department of Endocrinology and Nutrition. Data collected included sex, age, body mass index (BMI) (kg/m²), and nutritional status by Mini Nutritional Assessment (MNA); main disease diagnosis and development of hyponatremia at onset or during TEN were also included.

Results: in all, 53.9 % of the total sample were males aged 76.8 [65.7-85.3] years. Neurological pathology was the most frequent primary diagnosis on admission (37.3 %). We found hyponatremia in 26.1 % —11.0 % at onset and 16.7 % during TEN—. Hyponatremia was more frequent in patients with digestive disease (28.7 %) and infectious disease (27.65 %). According to the MNA questionnaire 41.1 % were malnourished and nutritional status was worse in patients with hyponatremia (76.3 % vs. 55.8 %; $p < 0.001$). By multivariate analysis, malnutrition was only associated with hyponatremia status; OR, 2.86 [95 % CI: 1.5-4.88].

Conclusions: in this study, hyponatremia was detected in a third of patients. This was up to two more times as common in malnourished patients; however, age, sex, BMI, and baseline pathology were not related.

Keywords:

Hiponatremia. Total enteral tube feeding. Malnutrition.

Recibido: 22/11/2021 • Aceptado: 02/04/2022

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Serrano Valles C, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Primo Martín D, Jiménez Sahagún R, García Calvo S, López Gómez JJ, Delgado García E, Torres Torres B, Izaola Jáuregui O, Sánchez Ibáñez M, Castro MA, de Luis Román D. Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2022;39(4):723-727

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03964>

Correspondencia:

Cristina Serrano Valles. Servicio de Endocrinología. Complejo Asistencial de Soria. Hospital Santa Bárbara. Paseo de Santa Bárbara, s/n. 42005 Soria
e-mail: cris_cali@hotmail.es

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es la disminución de la concentración sérica de sodio; se trata del trastorno electrolítico más frecuente a nivel hospitalario. Su prevalencia a nivel hospitalario varía desde un 30-42 % cuando se define como una natremia < 136 mmol/L (1,2) hasta un 19,7 % en aquellos con natremia < 135 mmol/L (3). Esta prevalencia es aún mayor en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral, pudiendo llegar a ser del 40 % frente al 25,8 % que presentan los controles (4).

La hiponatremia es un trastorno importante tanto por su elevada prevalencia como por la morbilidad asociada. Existen varios estudios en los cuales se objetiva una mayor mortalidad en los pacientes con hiponatremia frente a aquellos con natremia sérica dentro de la normalidad durante la hospitalización (1,3,5,6). Este aumento de la mortalidad no está influenciado por la severidad de la hiponatremia, objetivándose también en las hiponatremias leves (130-14 mmol/L) (3). A su vez, algunos autores han observado un incremento de la mortalidad con discretos descensos de la natremia (4-5 mmol/L) (7); Incluso en algunos casos reportados, se ha observado menor mortalidad en los pacientes hospitalizados con natremias comprendidas entre 138 y 142 mmol/L, definiéndose este rango como normonatremia (8).

Otro punto a destacar es la relación entre la hiponatremia y la estancia hospitalaria, ya que en varios estudios se ha objetivado una asociación independiente y, por consiguiente, un aumento de los costes sociosanitarios (8). También se ha observado que esta relación es más fuerte cuanto mayor es la severidad de la hiponatremia.

En una gran mayoría de los casos, la hiponatremia es consecuencia de la alteración de los mecanismos que regulan el agua corporal, produciéndose una disminución de la capacidad renal de eliminar agua libre (antidiuresis), secundaria a un incremento no osmótico de la arginina vasopresina (AVP), la hormona antidiurética (ADH) del ser humano (9). Este incremento puede estar causado bien por estímulos fisiológicos (estrés quirúrgico, dolor, náuseas...) o por una secreción no fisiológica e inapropiada de ADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH o SIADH). La elevación persistente de la ADH, combinada con un aumento del aporte de líquidos, origina dilución del plasma con la consecuente aparición de hiponatremia (10). Estas dos situaciones son frecuentes en los pacientes hospitalizados, principalmente en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral. De hecho, en un estudio prospectivo multicéntrico reciente (4), en los pacientes con NP no se objetivó ninguna influencia del aporte total de sodio y el volumen total de líquidos aportados sobre el desarrollo de hiponatremia. Sin embargo, sí se identificaron como factores de riesgo la desnutrición grave, el sexo femenino, los opiáceos y las náuseas/vómitos, todos ellos involucrados en el desarrollo de la hiponatremia mediante el estímulo no osmótico de la secreción de ADH o de su acción.

En el ámbito de la nutrición enteral, los pacientes candidatos a la misma presentan también patologías que con relativa frecuencia se asocian a situaciones de antidiuresis. Entre ellas se encuentran los pacientes con disfagia neurológica secundaria a accidente cerebrovascular y TCE (11), en los que podría verse

estimulada la secreción no osmótica de ADH por el incremento de la presión intracraneal, sobre todo en aquellos con ACV de origen hemorrágico (12).

Otro grupo de pacientes subsidiarios de NE son los pacientes con disfagia mecánica secundaria a tumores de cabeza y cuello (11), así como a neoplasias del tracto gastrointestinal superior. En ambas neoplasias se ha objetivado hiponatremia secundaria a la secreción ectópica de ADH (12). Hasta el momento, únicamente se ha analizado la prevalencia de la hiponatremia en pacientes con NE por disfagia neurológica secundaria a ACV. En estos pacientes se ha descrito la tendencia a la hiponatremia con una frecuencia del 28,1 % en la población anciana y del 23,5 % en la población no anciana (13). Sin embargo, aún permanece sin dilucidar la prevalencia en el resto de patologías que precisan NE, así como otros posibles factores relacionados con su desarrollo.

En base a lo previamente expuesto, el objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de la hiponatremia en pacientes hospitalizados con soporte nutricional enteral y los factores asociados a la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) con soporte nutricional artificial por vía enteral desde enero de 2014 hasta enero de 2020. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

POBLACIÓN

Se incluyeron pacientes con nutrición enteral total prescrita por la Unidad de Nutrición del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUV durante el periodo de estudio. Se excluyeron los pacientes críticos, los menores de 14 años y los pacientes con nutrición enteral suplementaria.

RECOGIDA DE DATOS

Se recogieron datos sobre edad, sexo y diagnóstico principal que motivó el ingreso. Se analizó la antropometría de los sujetos mediante la determinación del peso, la talla y el índice de masa corporal (peso (kg)/talla x talla (m^2)). Se valoró el estado nutricional con la herramienta *Mini Nutritional Assessment*.

DEFINICIÓN Y DETECCIÓN DE HIPONATREMIA

La hiponatremia se definió como una natremia basal inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por

encima de 100 hasta 400 mg/dl; a partir de aquí se corrigió con 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) (14) y por PT [(natremia sérica $\times$ 93) / 99,1 - (0,7 $\times$ PT)] (15,16) tras descartar la pseudohiponatremia (triglicéridos > 400 mg/dl).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se tabularon en una base de datos del paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc. IL, EE. UU.) con licencia oficial de la Universidad de Valladolid. Se realizó un análisis de normalidad de las variables continuas con el test (chi cuadrado) de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar) y las variables no continuas como mediana (p25-p75). Las variables paramétricas se analizaron con la t de Student, no pareada y pareada, y las no paramétricas con los test de Friedman, Wilcoxon, K de Kruskal y U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes (%) y se analizaron con el test del chi cuadrado (con correcciones de Fisher y Yates cuando fue necesario).

Tanto para el análisis comparativo como para el análisis multivariante, los diagnósticos principales se categorizaron en 4 grandes grupos: patología tumoral, digestiva, infecciosa y neoplásica.

A su vez, el estado nutricional se clasificó como ausencia de desnutrición (MNA > 27) y desnutrición (pacientes con riesgo de desnutrición con MNA 17-27 y mal estado nutricional). Para valorar los factores asociados a la hiponatremia se realizó un análisis multivariante, utilizando como variable dependiente el desarrollo de hiponatremia durante la administración de NE.

RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de los 1651 pacientes que fueron reclutados y se observó que el 53,9 % eran varones. La mediana de edad de los pacientes se situó en 76,8 [65,7-85,3] años. En cuanto a los diagnósticos principales al ingreso, en la figura 1 se refleja su frecuencia, siendo el más prevalente la patología neurológica.

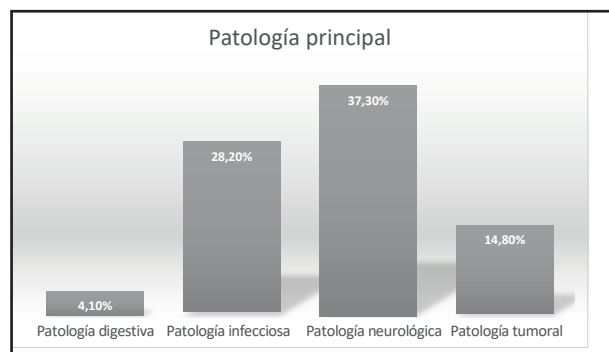


Figura 1.

Distribución de las diferentes patologías principales del total de la muestra.

Al evaluar los diferentes subtipos dentro de la patología neurológica, el más prevalente fue el accidente cerebrovascular isquémico, representando el 23,61 %, frente a un 5,72 % de pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico, un 2,39 % con trastorno secundario a traumatismo craneoencefálico (TCE) y un 4,36 % representado por deterioro neurológico.

Según los datos antropométricos recogidos, el total de pacientes presentó un IMC medio de $23,92 \pm 4,8$ kg/m². Por otro lado, al analizar la situación nutricional de la muestra mediante el cuestionario MNA, el 18,47 % del total estaban en riesgo de desnutrición frente al 41,1 % que presentaban desnutrición.

En cuanto a la presencia de hiponatremia, esta fue detectada en un 26,1 % del total de pacientes. Al analizar la aparición temporal de la hiponatremia, se observó que hasta un 11,0 % ya presentaban hiponatremia cuando se inició la NE y, por otro lado, el 16,7 % la desarrollaron durante su administración. En cuanto a la severidad de la hiponatremia, hasta un 0,6 % presentaron hiponatremia grave (Na < 125 mmol/L).

En el análisis comparativo se observó que la frecuencia de desnutrición era estadísticamente superior en los pacientes con hiponatremia (76,3 % vs. 56,8 %; $p < 0,001$) frente a los pacientes sin hiponatremia, no encontrándose diferencias en cuanto a sexo, edad, ni IMC al comparar a los pacientes con y sin hiponatremia. Además, se realizó una comparativa entre la frecuencia de las diferentes patologías evaluadas en los pacientes con y sin hiponatremia, observándose que la patología neurológica fue estadísticamente más frecuente en el grupo de pacientes con eunatremia (42,18 % vs. 28,48 %; $p < 0,001$) que en el grupo con hiponatremia, no encontrándose diferencias al analizar el resto de patologías según se refleja en la tabla I.

Por último, se realizó un análisis multivariante en el que únicamente la desnutrición se asoció de manera significativa a la presencia de hiponatremia, siendo la hiponatremia hasta dos veces más frecuente en los pacientes desnutridos. Los datos del análisis multivariante se representan en la tabla II.

Tabla I. Distribución de hiponatremia en función de los diagnósticos principales

Tipo de patología	Hiponatremia	No hiponatremia	Valor p
Patología tumoral	12,9 %	87,1 %	0,124
Patología neurológica	12,2 %	87,8 %	0,003
Patología infecciosa	19,3 %	80,7 %	0,189
Patología digestiva	20,1 %	79,9 %	0,524

Tabla II. Análisis multivariante donde se reflejan los factores asociados al desarrollo de hiponatremia durante la administración de la nutrición enteral

Na < 135 mEq/L	OR	IC 95 %	Valor p
Desnutrición	2,868	(1,51-4,881)	0,001
IMC	1,345	(0,406-3,923)	0,251
Edad	1,024	(0,986-1,130)	0,182
Sexo masculino	1,194	(0,728-1,940)	0,381
Patología tumoral	0,975	(0,376-1,986)	0,696
Patología neurológica	0,764	(0,312-1,334)	0,198
Patología infecciosa	0,732	(0,352-1,401)	0,301
Patología digestiva	1,278	(0,402-3,769)	0,699

DISCUSIÓN

Dentro de los hallazgos más destacables del presente estudio encontramos que hasta un tercio de los pacientes con soporte nutricional enteral presentaron hiponatremia tanto al inicio como en el transcurso de la administración de la nutrición artificial.

En cuanto los factores relacionados con el desarrollo de hiponatremia, la desnutrición se asoció de manera independiente con la aparición de hiponatremia durante la administración de la nutrición enteral, hallazgo similar al objetivado en los pacientes con nutrición parenteral (4).

La frecuencia de la hiponatremia en nuestro estudio fue del 26,1 %, discretamente superior al 19 % documentado en la población general hospitalaria (3) e inferior al 30 % encontrado en el estudio prospectivo multicéntrico realizado en pacientes con nutrición artificial (4), hecho posiblemente justificado por la mayor presencia de situaciones de antidiuresis en los pacientes candidatos a nutrición parenteral que en los pacientes que precisan nutrición enteral. De hecho, el principal motivo de la indicación de la nutrición parenteral, hasta en el 75 % de los pacientes, fue la necesidad de reposo intestinal tras una cirugía del tubo digestivo u obstrucción intestinal (4). Estos cuadros clínicos que se acompañan de náuseas, vómitos y disminución del volumen plasmático son todos ellos potentes estímulos de la secreción no osmótica de ADH (17). Por el contrario, en los pacientes con nutrición enteral, la frecuencia de pacientes con patología digestiva de base fue inferior al 5 %. Aun así se ob-

servó una mayor tendencia a la hiponatremia en los pacientes con patología digestiva. Por otra parte, no se objetivó ninguna relación entre la patología neurológica y el desarrollo de hiponatremia, posiblemente a consecuencia del bajo porcentaje de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos presente en nuestra serie. En estos pacientes, el desarrollo de hiponatremia es mayor que en los pacientes con accidentes cerebrovasculares de origen isquémico a consecuencia, del estímulo no osmótico de la secreción de vasopresina por el mayor incremento de la presión intracraneal (12). Por último, al igual que en los pacientes con nutrición parenteral (4), no se objetivó una relación entre el desarrollo de hiponatremia y la presencia de patología tumoral de base, posiblemente a consecuencia del mayor peso del resto de estímulos no osmóticos de la ADH, como los fármacos opiáceos, el dolor, las náuseas, el estrés posquirúrgico, etc. (10,18).

Respecto a la prevalencia de la hiponatremia documentada en otros estudios de pacientes con nutrición enteral, esta fue similar, principalmente, a la objetivada en una serie de pacientes con nutrición artificial por vía enteral en una población con disfagia neurológica tras un accidente cerebrovascular (13). Al igual que en nuestro estudio, en esta serie no se objetivó una relación entre la hiponatremia y la edad, de tal manera que la frecuencia de la hiponatremia objetivada en la población anciana (> 65 años) fue de un 28,1 %, similar a la objetivada en la población no anciana (< 65 años), del 23,5 %, $p > 0,05$ (13). Tampoco en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral se observó una relación entre la hiponatremia y la edad (4). Esta ausencia de relación entre el desarrollo de hiponatremia y la edad, objetivada en los pacientes con nutrición artificial, podría estar justificada por la menor edad media de estos pacientes en relación con otras series, donde sí se ha observado mayor hiponatremia en los pacientes ancianos (80 años) (19,20).

Un aspecto importante a comentar es la asociación de la desnutrición con el desarrollo de la hiponatremia, aumentando hasta dos veces el riesgo de hiponatremia en los pacientes con desnutrición. Una de las hipótesis planteadas en este estudio fue la relación existente entre hiponatremia y desnutrición, derivada de la alteración de la composición hídrica corporal en el contexto de la malnutrición.

La malnutrición produce un estado de catabolismo aumentado a expensas sobre todo de los fosfatos orgánicos del compartimento intracelular, lo que podría producir la excreción de fósforo inorgánico y potasio hacia el espacio extracelular (EE), que se acompaña del movimiento de agua desde el espacio intracelular (EI) al extracelular (EE). Este mayor movimiento de agua hacia el EI se podría deber a la alteración de la integridad de la membrana celular, que permitiría el paso de solutos al EE.

Además, los cuadros de malnutrición se asocian con el estado inflamatorio y una elevación de las citoquinas proinflamatorias. Se ha observado una relación entre la IL-1 beta y la IL-6 como estímulos no osmóticos en la secreción de AVP. El estado inflamatorio podría ayudar a explicar el mayor riesgo de encontrar hiponatremia.

En un estudio reciente multicéntrico prospectivo, realizado en el ámbito nacional, se observó que la desnutrición grave asocia-

da a enfermedad era un factor de riesgo principal para el desarrollo de hiponatremia, aumentando hasta 2 veces el riesgo de presentar hiponatremia (4).

En cuanto a las limitaciones del estudio, se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en un único centro. Aun así, nos da a conocer por vez primera la prevalencia de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial por vía enteral. El carácter retrospectivo del estudio tampoco nos permitió evaluar correctamente la totalidad de los factores implicados en el desarrollo de la hiponatremia y establecer la relación de causalidad. Sin embargo, nos sugiere una participación relevante del estado nutricional en el desarrollo de la hiponatremia durante la administración de la nutrición enteral.

Sería interesante evaluar de forma prospectiva la etiología de la hiponatremia, establecida en función de la exploración de la volemia clínica y la analítica diagnóstica de hiponatremia, así como corroborar la influencia de la desnutrición en el desarrollo de la hiponatremia, al igual que en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):70-6. DOI: 10.1093/ndt/gfi082
2. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003;337(1-2):169-72. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.08.001
3. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122(9):857-65. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.027
4. Gómez-Hoyos E, Buigues AO, Ballesteros Pomar MD, Casariego AV, Delgado YG, Ocón Bretón MJ, et al. Development of hyponatremia in non-critical patients receiving total parenteral nutrition: A prospective, multicenter study. *Clin Nutr* 2019;38(6):2639-44; DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.014
5. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006;99(8):505-11. DOI: 10.1093/qjmed/hcl071
6. Tzoulis P, Bagkeris E, Bouloux PM. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(3):401-7. DOI: 10.1111/cen.12429
7. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e80451. DOI: 10.1371/journal.pone.0080451
8. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(3):294-302.
9. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(4):471-503. DOI: 10.1016/s1521-690x(03)00049-6
10. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108(3):46-59. DOI: 10.1159/000119709
11. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(2):144.
12. Laycock JF. Perspectives on vasopressin [Internet]. London; Hackensack, NJ: Imperial College Press; Distributed by World Scientific; 2010 [citado 24 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10422286>
13. HyunSoo Oh. Age Differences in Fluid Balance and Serum Na+ and K+ Levels After Nasogastric Tube Feeding in Stroke Patients: Elderly vs Nonelderly. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;30(4):321-30. DOI: 10.1177/0148607106030004321
14. Hillier TA, Abbot RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106(4):399-403. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00055-8
15. Dimeski G, Barnett RJ. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. *Crit Care Resusc* 2005 Mar;7(1):12-5.
16. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: Estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care* 2012;27(3):326.e9-326.e16. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.11.003
17. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9. DOI: 10.1056/NEJM200005253422107
18. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15(12):1341-7. DOI: 10.1007/s00520-007-0309-9
19. Lim JK, Yap KB. Hyponatraemia in hospitalised elderly patients. *Med J Malaysia* 2001;56(2):232-5.
20. Miller M. Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics*. 1998;53(7):32-3, 37-8, 41-2 passim.



Trabajo Original

Nutrición artificial

Factors associated with all-cause mortality at 90 days in hospitalized adult patients who received parenteral nutrition

Factores asociados a mortalidad a los 90 días en pacientes adultos hospitalizados que recibieron nutrición parenteral

Javier Mateu-de Antonio¹, Alexandra Retamero²

¹Pharmacy Department. Hospital de Mar. Barcelona, Spain. ²Pharmacy Department. Hospital d' Igualada. Igualada, Barcelona. Spain

Abstract

Objective: this study aimed to assess the main factors related to mortality in a cohort of hospitalized adult patients who required parenteral nutrition (PN) considering their characteristics, type of admission, procedures, nutritional data, and adverse events.

Methods: a retrospective study was performed in a 400-bed university hospital. All adult inpatients that had received ≥ 4 days as first course of PN within 24 months were included. Patients with long-term (> 90 days) or home PN were excluded. The main variable was all-cause mortality at 90 days after the end of PN. Initial independent variables were anthropometric and demographic data, admission characteristics, severity, comorbidity, surgical/medical procedures, baseline biochemical parameters, nutritional risk, and other nutritional data, medications, and adverse events during PN. A Cox proportional hazards regression model was planned to analyze time-to-event data.

Results: a total of 634 patients entered the study and 140 (22.1 %) died. Patients were mainly: surgical 471 (74.3 %), male 393 (62.0 %), and age 69.0 (67.8-70.1) years old. The survival time for the entire cohort was 74.0 (95 % CI: 71.6-76.6) days. The final model included 14 variables, with severity and comorbidity being the main ones, but including also anastomotic suture dehiscence, sepsis during PN, days with hyperglycemic events, use of potent opioids, failed attempts at enteral nutrition, and, as a protective one, energy provided in PN.

Conclusions: the factors related to mortality in hospitalized adult patients who required PN were mainly severity and comorbidities, but several other important factors were also relevant and could be modified to maximize outcomes in these patients.

Keywords:

Parenteral nutrition.
Mortality. Severity of illness index. Comorbidity. Opioid analgesics. Energy intake.

Resumen

Objetivo: valorar los factores relacionados con la mortalidad en una cohorte de pacientes adultos hospitalizados que recibieron nutrición parenteral (NP) atendiendo a sus características, procedimientos, parámetros nutricionales y complicaciones.

Métodos: estudio retrospectivo realizado en un hospital universitario de 400 camas. Se incluyeron todos los pacientes adultos que recibieron ≥ 4 días de NP en un período de 24 meses. Se excluyeron los pacientes con NP de largo plazo (> 90 días) o NP domiciliaria. La variable principal fue la mortalidad por cualquier causa en los 90 días posteriores al fin de la NP. Las variables independientes iniciales fueron los datos antropométricos y demográficos, el tipo de ingreso, la gravedad, la comorbilidad, los procedimientos médicos/quirúrgicos, los parámetros bioquímicos, el riesgo nutricional, otros parámetros nutricionales, las medicaciones y los eventos adversos durante la NP. Se realizó un análisis de supervivencia por el modelo de los riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: en total, 634 pacientes entraron en el estudio, de los cuales 140 (22,1 %) murieron. Los pacientes fueron principalmente: quirúrgicos 471 (74,3 %), hombres 393 (62,0 %) y de 69,0 (67,8-70,1) años de edad. La supervivencia de toda la cohorte fue de 74,0 (IC 95 %: 71,6-76,6) días. El modelo final incluyó 14 variables. La gravedad y la comorbilidad fueron las principales, pero también resultaron incluidas la dehiscencia de la sutura, la sepsis, los días con hiperglucemia, los intentos fallidos de nutrición enteral, el uso de opiáceos potentes y, como protector, la energía administrada en la NP.

Conclusión: los factores relacionados con la mortalidad en estos pacientes con NP fueron principalmente la gravedad y la comorbilidad, pero otros factores también fueron relevantes y podrían ser modificados para maximizar los resultados en salud.

Palabras clave:

Nutrición parenteral.
Mortalidad. Índice de gravedad. Comorbilidad.
Analgésicos opiáceos.
Aporte de energía.

Received: 02/03/2022 • Accepted: 29/05/2022

Financial disclosure: none declared.

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

Mateu-de Antonio J, Retamero A. Factors associated with all-cause mortality at 90 days in hospitalized adult patients who received parenteral nutrition. Nutr Hosp 2022;39(4):728-737

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04106>

Correspondence:

Javier Mateu-de Antonio. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona, Spain
e-mail: fmateu@psmar.cat

INTRODUCTION

Parenteral nutrition (PN) is a relatively complex life-sustaining therapy for patients with impaired gastrointestinal function and in other situations when oral or enteral nutrition (EN) are not tolerated or have to be avoided (1). Currently, clinical conditions expected to require PN in adult patients are intestinal failure, severe malnutrition, high-output intestinal fistula, chylous fistula, severe pancreatitis, gastrointestinal persistent or high risk of bleeding, and other conditions that contraindicate nutrition by other routes (1). The prevalence of PN varies depending on country, methodology and period studied. It ranged from 0.68 % to 0.82 % considering total hospital discharges (1,2), and from 7.9 % to 12 % considering only hospitalized patients at any given time (3,4). In intensive care units (ICU), a worldwide study reported that around 10 % of patients received exclusively PN during 2007-2013 (5). Overall mortality in adult hospitalized patients receiving PN is high and has been estimated at 15 % to 28 % (2,6). Several studies have assessed specific factors related to mortality in patients under PN like nutrient intake (7), hyperglycemia (8), previous EN withdrawal for gastrointestinal complications (9), duration of PN (10), bloodstream infection (11), inflammation-marker scores (12), weight loss (13), and the use of intravenous lipid emulsions (IVLE) containing fish oil (14). However, there is a lack of studies that assessed globally all factors related to mortality in a general cohort of adult patients requiring PN.

This study aimed to assess the factors related to mortality and their importance in a cohort of hospitalized adult patients who required PN considering their characteristics, type of admission, procedures, nutritional data, and adverse events during PN.

MATERIAL AND METHODS

STUDY DESIGN

This was a retrospective study performed in a 400-bed university tertiary hospital. All adult (≥ 18 years old) inpatients were eligible if they had received ≥ 4 days as first course of PN from January 2015 to December 2017 during their hospital admission. No other inclusion criteria were followed. Any subsequent course of PN was excluded from the study. Patients were also excluded if they received long-term (> 90 days) or home PN, or had not enough recorded data.

ETHICAL APPROVAL

The protocol was approved by the ethical committee of our institution.

DATA COLLECTION

At the beginning of PN, we collected the data on patient demographics, main diagnosis, length of stay (LOS), anthropometric

data (weight, height, body mass index [BMI], ideal body weight [IBW] (15), and previous unintentional weight loss), type of admission (emergent or elective), type of patient (medical or surgical), critically ill condition, severity of illness at the beginning of PN, comorbidity, nutritional risk, need for mechanical ventilation or renal replacement therapy. Severity was classified as minor (predicted mortality < 10 %), moderate (predicted mortality from 10 % to < 25 %), and major (predicted mortality ≥ 25 %) according to the Mortality Probability Model-III (16) at the beginning of PN. Comorbidity was classified as mild (predicted mortality < 10 %), moderate (predicted mortality from 10 % to < 25 %), and severe (predicted mortality ≥ 25 %) according to Exilhauser's score (17). Nutritional risk was classified as low (score ≤ 1), moderate (score = 2), and high (score ≥ 3) according to the Nutritional Risk Score (NRS) 2002 (18).

We also recorded serum levels of biochemical parameters at the beginning of PN: creatinine, calculated glomerular filtration rate (cGFR) by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation (19), albumin, prealbumin, lymphocyte count, C-reactive protein (CRP), bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP).

The nutritional data recorded were amount of protein and energy administered per kg of IBW, use of IVLE with fish oil, indication for PN, length of PN, days between admission and PN start, and if the patients presented at least one failed attempt at oral nutrition (defined as a reversion to clear liquids or "nothing-by-mouth" when the patient had begun to take solid food for ≥ 1 day) or EN (defined as a reversion to trophic EN or to stop EN when the patient had begun to progress to EN for ≥ 1 day).

Medication use for ≥ 3 days during PN administration was recorded for prokinetic agents (metoclopramide, domperidone, or erythromycin) and for potent opioids (morphine, fentanyl, sufentanil, or remifentanyl).

Adverse events recorded during PN were number of days with hyperglycemia (days with at least one glycemia > 180 mg/dL) or hypoglycemia (days with at least one glycemia ≤ 70 mg/dL), new episode of sepsis (as reported in the medical history), appearance of an intestinal fistula, new episode of acute kidney injury (AKI) ($\text{cGFR} \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), anastomotic suture dehiscence, emergence surgical intervention, and need for admission in ICU or PACU (postanesthesia care unit) for ≥ 3 days.

All patients were followed for at least 90 days after the end of PN or until death before 90 days. Mortality was extracted from hospital records, primary care records, and a central register of the regional health authority.

VARIABLES

The main variable was all-cause mortality at 90 days after the end of PN. Initial independent variables were anthropometric and demographic data, admission characteristics, severity, comorbidity, surgical procedures, biochemical parameters, nutritional risk, nutritional data, medications, and adverse events.

PARENTERAL NUTRITION

Overall, PN was designed to provide around 25 kcal/kg IBW/day and about 1.2-1.3 g protein/kg IBW/day. The composition of each PN was individually modified when necessary according to clinical conditions and laboratory parameters.

PN was prepared following usual hospital practices as an 'all-in-one' admixture and was administered in a 24-hour perfusion. All patients received the same products used to prepare PN: glucose solutions, standard amino-acid solution, vitamins, trace-element solution, and at least one of two IVLE: an olive oil-based IVLE or a multiple-source-oil IVLE containing 15 % of fish oil. This latter emulsion with fish oil was used mainly in patients severely ill or with moderate hypertriglyceridemia (triglyceridemia > 250-400 mg/dL). The former emulsion was used in the rest of patients.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were reported as mean $\pm$ 95 % confidence interval (95 % CI), and compared using Student's t-test; categorical variables were reported as frequency and percent, and compared using Fisher's exact test.

A Cox proportional hazards regression model (CPHRM) was planned to analyze time-to-event data, with the dependent variable being days to death. The chosen approach was firstly to perform a univariate analysis of each independent variable to identify those significant to enter the multivariate model. Univariate analyses used the Kaplan-Meier method with log-rank test for categorical variables and a univariate CPHRM for continuous variables. Independent variables initially tested were age, gender, emergent hospital admission, medical or surgical patient, critically ill at the beginning of PN, ICU admission during PN, need for mechanical ventilation or renal replacement therapy during PN, severity, comorbidity, nutritional risk, use of IVLE with fish oil, new episode of AKI or sepsis, emergence surgical intervention during PN, intestinal fistula, anastomotic suture dehiscence, use of prokinetic agents and potent opioids, number of patients with failed attempts of oral nutrition or EN, BMI, weight loss, protein and energy intakes, PN duration, days with hyperglycemic and hypoglycemic episodes, baseline values of cGFR, albumin, lymphocytes, bilirubin, and ALP. Variables with a p-value < 0.20 in the univariate analysis were initially included in the multivariate CPHRM. The final model was built using a backward elimination variable selection (LR).

The proportional hazard assumption for the CPHRM was tested by checking the Kaplan-Meier curves for crossing or dropping to zero for categorical variables, and by checking for significance when including time-dependent test variables in the model for continuous variables. Schoenfeld's residuals global test was also calculated.

Values for p were two-tailed, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were conducted using the SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R version 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

All adult patients receiving PN during the study period were initially screened (Fig. 1). Finally, 634 patients entered the study and 140 (22.1 %) died. Of these, 60 (42.8 %) patients died during PN. Mean survival time for the entire cohort was 74.0 (95 % CI: 71.6-76.6) days. Mean time from end of PN to death was 17.6 (95 % CI: 13.5-21.6) days. Only 2 (0.3 %) patients were censored before 90 days of follow-up. Patient baseline characteristics are shown in table I. Patients were mainly surgical (471, 74.3 %). At the time of PN prescription the general distribution of patients by department was general surgery 236 (37.2 %), PACU 157 (24.8 %), ICU 123 (19.4 %), oncology 38 (6.0 %), and other departments 80 (12.6 %). Table II showed baseline biochemistry and nutritional parameters. Relevant complications, medications, glycemic control, and attempts at nutrition by another route are presented in table III.

LOS was 37.7 (95 % CI: 35.3-40.2) days for the entire cohort, it being 38.4 (95 % CI: 35.4-41.4) days for survivors and 35.4 (95 % CI: 31.3-39.5) days for the patients who died ($p = 0.323$).

Categorical variables included in the multivariate CPHRM were emergent hospital admission, type of patient, critically ill at the beginning of PN, mechanical ventilation, renal replacement therapy, comorbidity, severity of illness, nutritional risk, use of IVLE with fish oil, new episode of AKI or sepsis during PN, emergency surgical intervention, anastomotic suture dehiscence, use of potent opioids or prokinetic agents, and patients with failed attempts at EN.

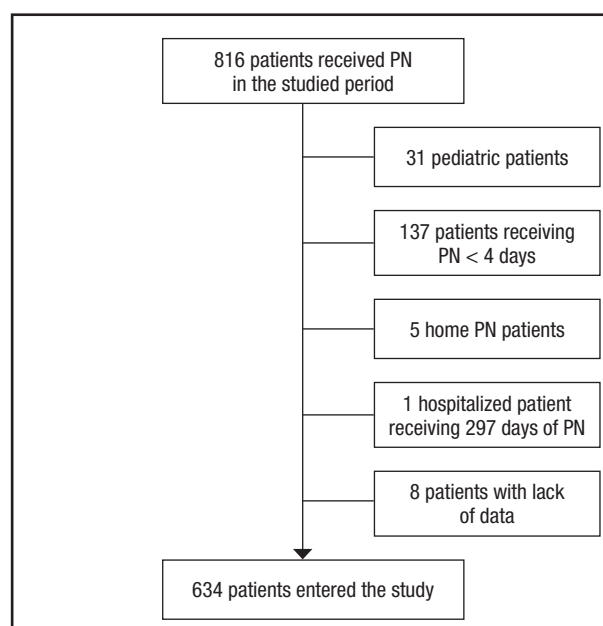


Figure 1.

Recruitment procedure for patients in this study (68 (10.7 %) patients received more than one course of parenteral nutrition during the study period (PN: parenteral nutrition).

Table I. Baseline characteristics and main diagnoses

	Entire cohort (n = 634)	Survivors (n = 494)	Dead (n = 140)	p*
Gender, male	393 (62.0 %)	310 (78.9 %)	83 (59.3 %)	0.490
Age, years	69.0 (67.8-70.1)	68.1 (66.8-69.5)	71.9 (69.7-74.1)	0.004
Actual weight, kg	70.3 (69.0-71.6)	70.7 (69.2-72.2)	68.8 (66.1-71.5)	0.237
Ideal weight ^a , kg	59.0 (58.6-59.4)	59.0 (58.6-59.5)	58.9 (58.0-59.7)	0.726
BMI, kg/m ²	26.1 (25.6-26.5)	26.2 (25.7-26.7)	25.7 (24.7-26.7)	0.417
Unintentional weight loss, n (%)	176 (27.8 %)	133 (26.9 %)	43 (30.7 %)	0.393
Weight loss, kg	2.3 (1.9-2.7)	2.2 (1.8-2.6)	2.9 (1.9-3.8)	0.191
Emergent hospital admission, n (%)	403 (63.6 %)	296 (59.9 %)	107 (76.4 %)	< 0.001
Surgical patient, n (%)	471 (74.3 %)	392 (79.4 %)	79 (56.4 %)	< 0.001
Critically ill at the beginning of PN, n (%)	280 (44.2 %)	193 (39.1 %)	87 (62.1 %)	< 0.001
ICU admission during PN, n (%)	30 (4.7 %)	23 (4.7 %)	7 (5.0 %)	0.824
Mechanical ventilation during PN, n (%)	167 (26.3 %)	94 (19.0 %)	73 (52.1 %)	< 0.001
Renal replacement therapy during PN, n (%)	58 (9.1 %)	26 (5.3 %)	32 (22.9 %)	< 0.001
Comorbidity^b				
Mild, n (%)	489 (77.1 %)	408 (82.6 %)	81 (57.9 %)	< 0.001
Moderate, n (%)	123 (19.4 %)	76 (15.4 %)	48 (34.3 %)	< 0.001
Severe, n (%)	20 (3.2 %)	10 (2.0 %)	11 (7.9 %)	0.002
Severity^c				
Minor, n (%)	342 (53.9 %)	305 (61.7 %)	37 (26.4 %)	< 0.001
Moderate, n (%)	188 (29.7 %)	139 (28.1 %)	49 (35.0 %)	0.117
Major, n (%)	104 (16.4 %)	50 (10.1 %)	54 (38.6 %)	< 0.001
Nutritional risk^d				
Low, n (%)	41 (6.5 %)	38 (7.7 %)	3 (2.1 %)	0.018
Moderate, n (%)	166 (26.2 %)	138 (27.9 %)	28 (20.0 %)	0.064
High n (%)	427 (67.3 %)	318 (64.4 %)	109 (77.9 %)	0.003
Main diagnoses				
Lower digestive tract neoplasms, n (%)	167 (26.3 %)	146 (29.6 %)	21 (15.0 %)	< 0.001
Acute non-neoplastic lower gastrointestinal diseases, n (%)	110 (17.4 %)	97 (19.6 %)	13 (9.3 %)	0.004
Other neoplasms, including hematological, n (%)	88 (13.9 %)	53 (10.7 %)	35 (25.0 %)	< 0.001
Upper digestive tract neoplasms, n (%)	47 (7.4 %)	39 (7.9 %)	8 (5.7 %)	0.467
Acute non-neoplastic upper gastrointestinal diseases, n (%)	40 (6.3 %)	34 (6.9 %)	6 (4.3 %)	0.327
Biliopancreatic neoplasms, n (%)	34 (5.4 %)	26 (5.3 %)	8 (5.7 %)	0.832
Other non-neoplastic biliopancreatic diseases, n (%)	24 (3.8 %)	13 (2.6 %)	11 (7.9 %)	0.009
Acute pancreatitis, n (%)	19 (3.0 %)	15 (3.0 %)	4 (2.9 %)	1.000
Other diseases, n (%)	132 (20.8 %)	91 (18.4 %)	41 (29.3 %)	0.007

^ap-values referred to the comparison between survivors and dead. ^aCalculated by Miller's equation (15); ^bBased on Elixhauser's score (17); ^cBased on Mortality Probability Model-III at the beginning of PN (16); ^dBased on Nutritional Risk Screening 2002 (18). BMI: body mass index, calculated from actual weight; ICU: intensive care unit; PN: parenteral nutrition.

Table II. Baseline biochemistry and nutritional related parameters

	Entire cohort (n = 634)	Survivors (n = 494)	Dead (n = 140)	p*
Baseline biochemistry				
cGFRa, mL/min/1.73 m ²	74.7 (72.0-77.4)	79.1 (76.0-82.1)	59.3 (53.7-64.9)	< 0.001
Albumin, g/dL	2.6 (2.5-2.6)	2.6 (2.6-2.7)	2.4 (2.3-2.5)	0.001
Lymphocytes, x 10 ³ cells/mL	1.09 (1.03-1.16)	1.12 (1.04-1.20)	0.99 (0.88-1.10)	0.111
CRP, mg/dL	16 (15-17)	16 (15-17)	16 (14-19)	0.688
Bilirubin, mg/dL	0.89 (0.73-1.06)	0.74 (0.62-0.86)	1.44 (0.82-2.05)	0.001
AST, U/L	85 (25-145)	81 (6-156)	100 (33-166)	0.792
ALT, U/L	58 (37-78)	52 (32-73)	77 (18-137)	0.323
ALP, U/L	104 (97-112)	97 (89-105)	130 (109-151)	0.003
Nutritional parameters				
Protein, g/kg IBW/day	1.35 (1.33-1.37)	1.36 (1.33-1.38)	1.34 (1.28-1.39)	0.497
Energy, kcal/kg IBW/day	25.5 (26.1-25.8)	26.0 (25.7-26.4)	25.0 (24.4-25.7)	0.010
Use of IVLE with fish oil, n (%)	499 (78.7 %)	380 (76.9 %)	119 (85.0 %)	0.046
Days between admission and PN start	7.6 (8.3-9.04)	7.0 (7.6-8.3)	8.7 (10.8-12.9)	0.005
PN duration, days	14.1 (13.2-14.9)	13.6 (12.7-14.5)	15.7 (13.7-17.6)	0.049
Indications for PN				
Postsurgical complications, n (%)	333 (52.5 %)	270 (54.7 %)	63 (45.0 %)	0.045
Oral/enteral intolerance, n (%)	72 (11.4 %)	43 (8.7 %)	29 (20.7 %)	< 0.001
Intestinal occlusion, n (%)	70 (11.0 %)	57 (11.5 %)	13 (9.3 %)	0.542
Per protocol, n (%)	46 (7.3 %)	41 (8.3 %)	5 (3.6 %)	0.064
Acute pancreatitis, n (%)	19 (3.0 %)	15 (3.0 %)	4 (2.9 %)	1.000
Severe malnutrition, n (%)	11 (1.7 %)	8 (1.6 %)	3 (2.1 %)	0.734
Others, n (%)	83 (13.1 %)	60 (12.1 %)	23 (16.4 %)	0.202

*p-values referred to the comparison between survivors and dead. ^acGFR: calculated glomerular filtration rate by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation (19). ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase. CRP: C-reactive protein; IVLE: intravenous lipid emulsion; PN: parenteral nutrition.

Table III. Relevant complications, medications, glycemic control, and attempts of nutrition by other route during parenteral nutrition

	Entire cohort (n = 634)	Survivors (n = 494)	Dead (n = 140)	p*
Relevant complications				
New episode of AKI, n (%)	109 (17.2 %)	58 (11.7 %)	51 (36.7 %)	< 0.001
Sepsis, n (%)	67 (10.6 %)	32 (6.5 %)	35 (25.0 %)	< 0.001
Emergence surgical intervention, n (%)	46 (7.3 %)	32 (6.5 %)	14 (10.0 %)	0.194
Intestinal fistula, n (%)	37 (5.8 %)	31 (6.3 %)	6 (4.3 %)	0.539
Anastomotic suture dehiscence, n (%)	26 (4.1 %)	16 (3.2 %)	10 (7.1 %)	0.052

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Relevant complications, medications, glycemic control, and attempts of nutrition by other route during parenteral nutrition

	Entire cohort (n = 634)	Survivors (n = 494)	Dead (n = 140)	p*
Medications				
Use of potent opioids, n (%)	227 (36.0 %)	144 (29.3 %)	83 (59.7 %)	< 0.001
Use of prokinetic agents, n (%)	215 (33.9 %)	156 (31.6 %)	59 (42.1 %)	0.026
Glycemic control				
Patients with hyperglycemic episodes, n (%)	392 (62.5 %)	284 (58.0 %)	108 (78.8 %)	< 0.001
Days with hyperglycemic episodes	4.3 (3.8-4.9)	3.5 (3.0-4.1)	7.3 (5.8-8.7)	< 0.001
Patients with hypoglycemic episodes, n (%)	64 (10.2 %)	45 (9.2 %)	19 (13.8 %)	0.150
Days with hypoglycemic episodes	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.1-0.4)	0.3 (0.1-0.4)	0.998
Failed attempts for nutrition by another route than PN				
Patients with failed attempts of oral nutrition, n (%)	173 (27.3 %)	139 (28.1 %)	34 (24.3 %)	0.392
Patients with failed attempts of EN, n (%)	59 (9.3 %)	30 (6.1 %)	29 (20.7 %)	< 0.001

*p-values referred to the comparison between survivors and dead. AKI: acute kidney injury; EN: enteral nutrition; PN: parenteral nutrition.

Continuous variables included age, weight loss, energy provided, days between admission and PN start, PN duration, days with hyperglycemic episodes, and baseline values of cGFR, albumin, lymphocytes, bilirubin, and ALP. All of them are presented in table IV.

The final model included 14 variables that are shown in table V. The excluded variables are shown in table VI.

Kaplan-Meier curves for categorical variables neither crossed nor dropped to zero and time-dependent test continuous variables were statistically non-significant (data not shown). Schoenfeld's residual global test showed a $p = 0.326$. Thus, the final model fulfilled the proportional hazard assumption.

Table IV. Univariate analysis

Variable	Statistical values		p
Kaplan-Meier for categorical variables			
	Survival mean, days (CI 95 %)		
	No	Yes	
Gender, male	75.4 (72.3-78.4)	71.8 (67.5-76.1)	0.407
Emergent hospital admission	70.0 (66.6-73.4)	81.0 (77.8-84.1)	< 0.001
Surgical patient	77.9 (75.2-80.5)	62.9 (57.1-68.7)	< 0.001
Critically ill at the beginning of PN	65.5 (61.1-70.0)	80.7 (78.2-83.3)	< 0.001
ICU admission during PN	74.8 (63.7-85.9)	74.0 (71.4-76.5)	0.878
Mechanical ventilation during PN	80.5 (78.3-82.8)	55.7 (49.5-62.0)	< 0.001
Renal replacement therapy during PN	46.3 (35.4-57.2)	76.8 (74.4-79.2)	< 0.001
Moderate severity	71.6 (66.8-76.4)	75.0 (72.1-77.9)	0.126

(Continues on next page)

Table IV (Cont.). Univariate analysis

Variable	Statistical values		p
Kaplan-Meier for categorical variables			
	Survival mean, days (CI 95 %)		
	No	Yes	
Major severity	48.1 (40.0-56.2)	79.1 (76.8-81.4)	< 0.001
Moderate comorbidity	63.9 (57.5-70.4)	76.5 (73.8-79.1)	< 0.001
Severe comorbidity	44.7 (26.2-63.3)	74.0(71.5-76.5)	< 0.001
Moderate nutritional risk	78.8 (74.7-82.9)	72.3 (69.3-75.4)	0.051
High nutritional risk	71.2 (68.0-74.5)	79.7 (76.2-83.3)	0.002
Use of IVLE with fish oil	72.6 (69.7-75.6)	79.1 (74.5-83.6)	0.037
New episode of AKI	53.4 (45.6-61.2)	78.3 (76.0-80.7)	< 0.001
Sepsis	49.6 (39.8-59.5)	76.9 (74.4-79.3)	< 0.001
Emergence surgical intervention	63.4 (51.8-75.0)	74.8 (72.3-77.4)	0.093
Intestinal fistula	78.9 (69.8-88.0)	73.7 (71.1-76.3)	0.376
Anastomotic suture dehiscence	60.9 (45.4-76.4)	74.6 (72.1-77.1)	0.026
Use of potent opioids	62.7 (57.7-67.7)	80.4 (77.9-82.9)	< 0.001
Use of prokinetic agents	70.4 (65.8-75.0)	75.9 (72.9-78.8)	0.021
Patients with failed attempts of oral nutrition	74.9 (70.2-79.6)	73.7 (70.7-76.6)	0.398
Patients with failed attempts of EN	52.2 (41.8-62.7)	76.2 (73.8-78.7)	< 0.001
Univariate Cox for continuous variables			
	HR (CI 95 %)		
Age, years	1.016 (1.004-1.028)		0.010
Weight loss, kg	1.024 (0.993-1.057)		0.134
Baseline cGFR ^a , mL/min/1.73 m²	0.986 (0.981-0.990)		< 0.001
Baseline albumin, g/dL	0.602 (0.446-0.813)		0.001
Baseline lymphocytes, x 10³ cells/mL	0.809 (0.623-1.050)		0.111
Baseline bilirubin, mg/dL	1.078 (1.034-1.124)		< 0.001
Baseline ALP, U/L	1.002 (1.001-1.003)		< 0.001
Protein, g/kg IBW/day	0.830 (0.473-1.455)		0.515
Energy, kcal/kg IBW/day	0.916 (0.867-0.969)		0.002
Days between admission and PN start	1.020 (1.009-1.032)		< 0.001
PN duration, days	1.012 (0.999-1.026)		0.060
Days with hyperglycemic episodes	1.046 (1.030-1.062)		< 0.001

^acGFR: calculated glomerular filtration rate by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation (19). AKI: acute kidney injury; ALP: alkaline phosphatase; EN: enteral nutrition; IVLE: intravenous lipid emulsion; PN: parenteral nutrition.

Table V. Multivariate Cox proportional hazard model: final model

Variable	HR (CI 95%)	p
Major severity	5.488 (3.214-9.370)	< 0.001
Moderate severity	1.718 (1.043-2.830)	0.034
Anastomotic suture dehiscence	3.585 (1.732-7.422)	0.001
Severe comorbidity	2.388 (1.151-4.956)	0.019
Moderate comorbidity	1.734 (1.154-2.606)	0.008
Sepsis during PN	2.194 (1.402-3.433)	0.001
Patients with failed attempts of EN	2.021 (1.266-3.227)	0.003
New episode of AKI during PN	1.685 (1.110-2.556)	0.014
Use of potent opioids	1.775 (1.205-2.616)	0.004
Days with hyperglycemic episodes during PN	1.034 (1.010-1.059)	0.005
Baseline ALP, U/L	1.002 (1.000-1.003)	0.018
Energy, kcal/kg IBW/day	0.941 (0.894-0.989)	0.018
Baseline albumin, g/dL	0.698 (0.506-0.964)	0.029
Surgical patient	0.373 (0.249-0.561)	< 0.001

AKI: acute kidney injury; ALP: alkaline phosphatase; EN: enteral nutrition; IBW: ideal body weight; PN: parenteral nutrition.

Table VI (Cont.). Multivariate Cox proportional hazard model: variables excluded in the final model

Variable	HR (CI 95 %)	p
Mechanical ventilation during PN	0.679 (0.411-1.121)	0.130
Moderate nutritional risk	1.633 (0.375-7.110)	0.514
High nutritional risk	1.305 (0.788-2.161)	0.300
Renal replacement therapy	1.091 (0.668-1.780)	0.728
Use of IVLE with fish oil	0.783 (0.459-1.335)	0.368
Emergency surgical intervention	1.241 (0.635-2.425)	0.528
Use of prokinetic agents	1.034 (0.673-1.576)	0.891
Age, years	1.010 (0.993-1.028)	0.240
Weight loss, kg	1.002 (0.960-1.046)	0.924
Baseline calculated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	1.000 (0.993-1.007)	0.935
Baseline lymphocytes, x 10 ³ cells/mL	0.913 (0.682-1.222)	0.541
Baseline bilirubin, mg/dL	1.030 (0.974-1.089)	0.306
Days between admission and PN start	1.011 (0.995-1.027)	0.181
PN duration, days	0.985 (0.965-1.006)	0.167

IVLE: intravenous lipid emulsion; PN: parenteral nutrition.

Table VI. Multivariate Cox proportional hazard model: variables excluded in the final model

Variable	HR (CI 95 %)	p
Emergent hospital admission	1.076 (0.633-1.829)	0.785
Critically ill at the beginning of PN	1.019 (0.572-1.815)	0.950

(Continues on next column)

DISCUSSION

Severity and comorbidity were the main factors related to mortality in the adult hospitalized patients receiving PN, but we also found some other factors not previously associated with mortality in these patients to our knowledge. Some of these factors may be of clinical relevance and could be modified to improve health outcomes in patients receiving PN.

Other obvious negative factors were new episodes of sepsis or AKI during PN. Even nowadays, sepsis has a high mortality rate (20), including in patients receiving PN (21). AKI has also been related to increased mortality in hospitalized pa-

tients (22). However, the effect on outcomes of an episode of AKI during PN have not been reported previously, to our knowledge. Anastomotic suture dehiscence is a severe surgical complication that increases morbidity and mortality (23). Our study was consistent with these previous findings.

Hyperglycemia has been associated with an increased risk of death among hospitalized patients receiving PN (8,24). In a large multicenter study, mean glycemia during PN > 180 mg/dL resulted in high risk of death during hospitalization (8). The prevalence of hyperglycemia in our study was higher than in previous studies as we used a stricter definition. Instead of considering mean glycemia, we considered a day with hyperglycemia each day with at least one glycemia > 180 mg/dL. In our model, each of these days increased the risk of death by about 3 %.

Serum albumin level is an independent predictor of outcomes in many diseases and health conditions. In hospitalized patients, hypoalbuminemia on admission increased mortality (25) and, for patients receiving PN, baseline hypoalbuminemia has also been associated with higher mortality (26). The results of our study agreed with these previous findings. Higher baseline albumin levels exerted protective effects on mortality.

In several studies, surgical patients presented lower mortality than medical patients especially in ICU settings (27-30). This lower mortality has been attributed to differences in underlying diseases, chronic health status, and the fact that surgical patients are routinely evaluated for perioperative risk to adjust anesthetic and surgical procedures (27,29). Additionally, surgical procedures may be considered "controlled" injuries and a subsequent postoperative ileus may require PN to maintain nutritional status when ileus is prolonged, but usually it may resolve uneventfully in several days. In contrast, medical patients usually suffer from "uncontrolled" injuries as neoplastic progression, infectious diseases, and other conditions that represent a higher risk to take their toll.

Increased levels of ALP have been associated with mortality in cardiovascular diseases (31) and in hospitalized patients (32). ALP is commonly used to assess liver function and hepatocellular injury, but it is also correlated with CRP and inflammatory processes (31). However, up till now, it was not a parameter usually associated with mortality in PN.

The use of opioids has been related to an increased risk of cardiopulmonary arrest (33), this being the most common cause of mortality in medical patients. Moreover, opioids cause gastrointestinal dysmotility (34) and prolong gastrointestinal dysfunction after surgery by their action on the mu-opioid gastrointestinal receptors (35). Thus, we may hypothesize that their use during PN could hinder the transition to oral or enteral nutrition and prolong intestinal failure.

Gastrointestinal failure leads to oral or EN intolerance, gastrointestinal hemorrhage, or ileus in an early stage, but it may be followed by extraintestinal disorders due to pathogenic crosstalk between the altered gut, circulating cells, and other organs developing or worsening systemic inflammation (36). This is of relevance for patients in severe conditions. Critically ill patients who presented EN intolerance had an increased mortality rate (9,37).

In our study, patients with failed attempts of EN could suffer from more severe gastrointestinal failure and, thus, be in a more severe condition than those who tolerated the transition to EN. It is noteworthy that none of the usual severity scoring systems include markers of gastrointestinal function. Patients with failed attempts at oral nutrition could be in a less severe condition and no effect on mortality resulted.

In critically ill patients, adequate nutrient supply is accepted to decrease mortality (7). Specifically in PN, protein doses of 1.2 g/kg/day have been shown to improve functional outcomes (38) and can reduce mortality in high-risk patients (39). Our results agreed with these findings although our nutritional supplies were slightly higher than those reported.

This study has several limitations. Firstly, its retrospective nature. Secondly, this was a single-center study. Thirdly, we did not consider the time of PN initiation (early versus late), which has been a subject of controversy in recent years. Lastly, we cannot discard other confounders that could modify our results. This has to be taken as a hypothesis-generating study to focus following studies on relevant factors potentially affecting mortality in hospitalized patients receiving PN.

In conclusion, factors related to mortality in hospitalized adult patients who required PN were mainly severity and comorbidities, but several other factors were also important, such as sepsis or AKI during PN, in addition to the use of potent opioids, hyperglycemia, and the energy provided. These latter factors could be modified to maximize outcomes in patients receiving PN. These factors suggest that PN requires accurate control and follow-up to maximize its benefits and reduce adverse events.

REFERENCES

1. Worthington P, Balint J, Bechtold M, Bingham A, Chan LN, Durfee S, et al. When Is Parenteral Nutrition Appropriate? JPEN J Parenter Enteral Nutr 2017;41:324-77. DOI: 10.1177/0148607117695251
2. Sasabuchi Y, Ono S, Kamoshita S, Tsuda T, Murano H, Kuroda A. A survey on total parenteral nutrition in 55,000 hospitalized patients: Retrospective cohort study using a medical claims database. Clin Nutr ESPEN 2020;39:198-205. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.06.013
3. Leon-Sanz M, Brosa M, Planas M, Garcia-de-Lorenzo A, Celaya-Perez S, Hernandez JA, et al. PREDyCES study: The cost of hospital malnutrition in Spain. Nutrition 2015;31:1096-102. DOI: 10.1016/j.nut.2015.03.009
4. Park HJ, Kim JT, Chung JE, Yang JA, Bae HJ, Sung YW, et al. Practice of parenteral nutrition in hospitalized adult patients in Korea: A retrospective multicenter cross-sectional study. PLoS One 2020;15:e0230922. DOI: 10.1371/journal.pone.0230922
5. Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. Clin Nutr 2017;36:1122-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.012
6. Adjemian D, Arendt BM, Allard JP. Assessment of parenteral nutrition prescription in Canadian acute care settings. Nutrition 2018;49:7-12. DOI: 10.1016/j.nut.2017.11.023
7. Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, et al. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. Adv Nutr 2017;8:624-34. DOI: 10.3945/an.117.015172
8. Oliveira G, Tapia MJ, Ocon J, Cabrejas-Gomez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). Diabetes Care 2013;36:1061-6. DOI: 10.2337/dc12-1379

9. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53. DOI: 10.1097/00003246-199908000-00006
10. Morais AAC, Faintuch J, Caser EB, Costa DS, Pazolini BA, Oliveira AC. Nutritional support for critically ill patients: does duration correlate with mortality? *J Crit Care* 2011;26:475-81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.12.006
11. Townell N, McDougall D, Playford EG. Parenteral nutrition-associated bloodstream infection in an Australian teaching hospital--an 8-year retrospective study of over 11,000 PN-days. *Scand J Infect Dis* 2014;46:361-7. DOI: 10.3109/00365548.2014.880185
12. Llop-Talaveron J, Badia-Tahull MB, Leiva-Badosa E. An inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the morbidity and mortality of patients on parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2018;37:1575-83. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.013
13. Auiwattanakul S, Chittawatanarat K, Chaiwat O, Morakul S, Kongsayreepong S, Ungpinitpong W, et al. Effects of nutrition factors on mortality and sepsis occurrence in a multicenter university-based surgical intensive care unit in Thailand (THAI-SICU study). *Nutrition* 2019;58:94-9. DOI: 10.1016/j.nut.2018.06.021
14. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, et al. omega-3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:44-57. DOI: 10.1002/jpen.1672
15. Miller DR, Carlson JD, Lloyd BJ, Day BJ. Determining ideal body weight (and mass). *Am J Hosp Pharm*. 1983;40:1622-5.
16. Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPMO-III). *Crit Care Med* 2007;35:827-35. DOI: 10.1097/01.CCM.0000257337.63529.9F
17. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care* 2009;47:626-33. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31819432e5
18. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
20. Lühr R, Cao Y, Soderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002-2016. *Crit Care* 2019;23:241. DOI: 10.1186/s13054-019-2528-0
21. Elke G, Schädler D, Engel C, Bogatsch H, Frerichs I, Ragaller M, et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients--results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 2008;36:1762-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318174dcf0
22. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int* 2019;95:160-72. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.036
23. Gessler B, Bock D, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Angenete E. Risk factors for anastomotic dehiscence in colon cancer surgery--a population-based registry study. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:895-902. DOI: 10.1007/s00384-016-2532-7
24. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, Smiley D, Umpierrez D, Johnson R, et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2010;33:739-41. DOI: 10.2337/dc09-1748
25. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med* 2017;130:1465 e11-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.07.020
26. Llop JM, Munoz C, Badia MB, Virgili N, Tubau M, Ramon JM, et al. Serum albumin as indicator of clinical evolution in patients on parenteral nutrition. Multivariate study. *Clin Nutr* 2001;20:77-81. DOI: 10.1054/clnu.2000.0159
27. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-56. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9807050
28. de Rooij SE, Govers A, Korevaar JC, Abu-Hanna A, Levi M, de Jonge E. Short-term and long-term mortality in very elderly patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006;32:1039-44. DOI: 10.1007/s00134-006-0171-0
29. Park KU, Eichenhorn M, Digiovine B, Ritz J, Jordan J, Rubinfeld I. Different Harm and Mortality in Critically Ill Medical vs Surgical Patients: Retrospective Analysis of Variation in Adverse Events in Different Intensive Care Units. *Perm J* 2018;22:16-189. DOI: 10.7812/TPP/16-189
30. De Jong A, Verzilli D, Sebbane M, Monnin M, Belafia F, Cisse M, et al. Medical Versus Surgical ICU Obese Patient Outcome: A Propensity-Matched Analysis to Resolve Clinical Trial Controversies. *Crit Care Med* 2018;46:e294-e301. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002954
31. Rahmani J, Miri A, Namjoo I, Zamaninour N, Maljaei MB, Zhou K, et al. Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:555-62. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001353
32. Froom P, Shimon Z. Prediction of hospital mortality rates by admission laboratory tests. *Clin Chem* 2006;52:325-8. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059030
33. Izrailyan I, Qiu J, Overdyk FJ, Ersilon M, Gan TJ. Risk factors for cardiopulmonary and respiratory arrest in medical and surgical hospital patients on opioid analgesics and sedatives. *PLoS One* 2018;13:e0194553. DOI: 10.1371/journal.pone.0194553
34. Chapple LA, Deane A. From dysmotility to virulent pathogens: implications of opioid use in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:118-23. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000487
35. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Post-operative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* 2015;34:367-76. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.016
36. de Jong PR, Gonzalez-Navajas JM, Jansen NJ. The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Crit Care* 2016;20:279. DOI: 10.1186/s13054-016-1458-3
37. Heyland DK, Ortiz A, Stoppe C, Patel JJ, Yeh DD, Dukes G, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Consequence of Enteral Feeding Intolerance in the Mechanically Ventilated Critically Ill: An Analysis of a Multicenter, Multiyear Database. *Crit Care Med* 2021;49:49-59. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004712
38. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:795-805. DOI: 10.1177/0148607115618449
39. Sasabuchi Y, Ono S, Kamoshita S, Tsuda T, Kuroda A. Clinical Impact of Prescribed Doses of Nutrients for Patients Exclusively Receiving Parenteral Nutrition in Japanese Hospitals: A Retrospective Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;45(2). DOI: 10.1002/jpen.2033



Trabajo Original

Obesity risk in 10-year-old children, based on attributes observed at 4 years of age, provides evidence on how to target interventions to lower obesity rates in mid-childhood

El riesgo de obesidad en escolares de 10 años, considerando atributos observados a los 4 años, proporciona evidencia para focalizar intervenciones y así reducir la obesidad infantil

Fernanda Mellado¹, Bárbara Leyton², Mairena Sánchez³, Mariana Lira⁴, Juliana Kain²

¹Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile. ²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile. ³Facultad de Educación. Universidad de Castilla-La Mancha. Ciudad Real, Spain. ⁴Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB). Santiago, Chile

Abstract

Introduction: although in Chile 75 % of obese preschool children participate in a primary health intervention, obesity rates have increased.

Objective: to determine the risk of children being obese in 5th grade (10 yrs), according to biological and social attributes observed when they attended prekindergarten (PK) at 4 yrs, to determine which preschoolers should be prioritized for targeting.

Method: a retrospective cohort study including 55,623 participants. The variables collected when children attended PK were age, sex, weight, height, maternal educational level and employment status, the child's relationship with persons living at home, person in charge of the child after school, and number of household members, plus weight, height, and age in 5th grade. To determine the risk of being obese in 5th grade we did two logistic regression models—the first one included all PK children and the above variables, while the second model considered additionally the presence of obesity in PK. The rest of the variables were the same.

Results: the risk of children being obese in 5th grade (10 yrs) was 1.43 times higher if their mothers had ≤ 8 yrs of schooling, 1.13 times higher if they lived with a grandparent, and slightly higher if their mothers had an occupation (1.04 times). Boys had a significantly higher risk (1.74 times). Obesity at 4 yrs constituted the highest obesity risk later on (5.3 times).

Conclusions: targeting obese 4-year-old boys who participate in a primary health intervention, whose mothers have low education and who live with a grandparent, may lower obesity rates in mid-childhood.

Keywords:

Obesity risk. Preschool children. Chile. Mother occupation. Mother schooling.

Received: 12/11/2021 • Accepted: 27/01/2022

Funding statement: no funding applies.

Acknowledgements: we would like to thank the Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) for providing the database for this study.

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

Mellado F, Leyton B, Sánchez M, Lira M, Kain J. Obesity risk in 10-year-old children, based on attributes observed at 4 years of age, provides evidence on how to target interventions to lower obesity rates in mid-childhood. *Nutr Hosp* 2022;39(4):738-744

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03949>

Correspondence:

Juliana Kain. Unidad de Nutrición Pública. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. El Líbano 5524. Macul, Región Metropolitana, Chile
e-mail: jkain@inta.uchile.cl

Resumen

Introducción: aunque, en Chile, el 75 % de los preescolares obesos participan en un programa de salud primaria, la obesidad infantil ha aumentado.

Objetivo: determinar el riesgo de obesidad en escolares de 5° básico (10 años), según las características biológicas y sociales observadas en prekindergarten (PK) a los 4 años, para determinar qué preescolares debieran ser priorizados para intervenir.

Método: cohorte retrospectiva de 55.623 participantes. Las variables recolectadas en PK fueron: edad, sexo, peso, estatura, nivel educacional y situación laboral de la madre, relación del preescolar con miembros del hogar, persona que cuida al escolar y número de miembros del hogar, además de peso, estatura y edad en 5° básico. El riesgo de obesidad en 5° básico se determinó a través de 2 modelos de regresión logística: el primero incluyó a todos los preescolares en PK y las variables mencionadas anteriormente, y el segundo consideró adicionalmente la presencia de obesidad en PK. El resto de las variables fueron las mismas.

Resultados: el riesgo de que los escolares presenten obesidad en 5° básico (10 años) fue 1,43 veces mayor si sus madres tenían ≤ 8 años de escolaridad, 1,13 veces mayor si vivían con un abuelo y ligeramente mayor si sus madres estaban ocupadas (1,04 veces). Los hombres tenían un riesgo significativamente mayor (1,74 veces). La obesidad a los 4 años constituyó el mayor riesgo de obesidad posteriormente (5,3 veces).

Conclusión: centrar la atención en los niños obesos de 4 años que participen en una intervención de atención primaria, cuyas madres tengan menor educación y que vivan con un abuelo podría reducir la prevalencia de la obesidad.

Palabras clave:

Riesgo de obesidad.
Preescolares. Chile.
Ocupación de la madre.
Escolaridad materna.

INTRODUCTION

Chile has one of the highest childhood obesity rates among countries belonging to the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), as half of preschool children are either overweight or obese, with boys having a higher prevalence (1).

The causes of childhood obesity can be categorized into biological, cultural, social, environmental, and psychological ones. Among the biological aspects, birth weight, breastfeeding, and sleep duration have been associated with childhood obesity. Stock et al. (2), in a study that assessed different time points during infancy and early childhood associated with overweight in adolescence, showed that "a greater than expected weight gain at any time in the first years of life was associated with increased BMI in adolescence, and that the effect was strongest after the first year".

Breastfeeding duration has been found to be protective of childhood obesity. Ma et al. (3), in a cross-sectional study that included 9-11-year-old children from 12 countries, reported that exclusive breastfeeding was associated with lower odds of both obesity and high body fat compared to children who received exclusive formula feeding, independent of breastfeeding duration. With respect to sleep duration, Felso et al. (4), in a recent systematic review including 30 studies, concluded that there was an association between short sleep duration and insulin resistance, sedentarism, and unhealthy dietary patterns.

Of the social factors, the most important one is association with socioeconomic status, usually determined through family income, and parental education and occupation (5). Children whose parents have a lower educational level and/or are unemployed are more likely to have less healthy habits (6). In addition, a lower educational level has been associated with food insecurity, which can co-exist with overweight in low-income children. The potential reasons why low-income and food-insecure children may also be obese include increased intake of cheap, energy-dense foods (7), and/or parents giving their children more food than needed when food is available (8).

An important risk factor that can be regarded as social, cultural, and environmental is physical inactivity which has been shown to be inversely correlated with childhood obesity (9). Sedentary behavior due to increased screen time as well as "lack of physical movement" during school and after school have been shown to be associated with childhood obesity (10).

The role of grandparents has also been described as a potential risk factor of excessive weight gain (11), as they may influence both what children eat (12) and their physical activity level, which can be related to their own health problems and/or security concerns (11,13).

Although, in Chile, excessive weight gain begins in early infancy and is associated with the mother's pre-pregnancy weight, gestational weight gain, feeding practices, sedentary behavior, etc. (14), and because preventive measures have not yielded positive results (15) and obesity continues to increase, we consider it important to determine if certain biological and social attributes observed when children begin prekindergarten (PK) at 4 years constitute risk factors for later obesity. The results of this analysis may contribute evidence to design special targeted interventions for preschool children with the aim of lowering obesity rates by mid-childhood, when metabolic problems arise as a consequence of obesity (16).

Thus, the aim of this study was to determine the risk of children being obese in 5th grade (10 yrs) according to some biological and social attributes observed when the same children attended prekindergarten (PK) at 4 yrs, so as to determine which specific group of children in PK should be prioritized for targeting. Interventions addressing this group of children may lead to a reduction in obesity prevalence by mid-childhood.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study including 55,623 children when they were 10 yrs, and observed retrospectively when

they were 4 yrs of age. The anonymized database was obtained from the *Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas*, an agency belonging to the Ministry of Education. This agency is in charge of the annual census of anthropometric, socio-demographic, and health variables of children in PK (4 yrs), kindergarten (5 yrs), first and fifth grades (6 yrs and 10 yrs, respectively) from all public schools in the country. The database for this study included children with anthropometric data in PK in 2012, as well as in 5th grade in 2018, plus some social characteristics collected at baseline. These included mother employment (occupied/not occupied), mother schooling, child relationship with persons living at home, person in charge of the child after school, and number of persons living in the same household. These variables originate from a survey administered by the head teacher to the mother or person in charge of the child (17). Trained physical education teachers measured weight and height in their students.

PARTICIPANTS

In Chile, 85 % of all students attend public schools. In 2012, around 78 % of PK children in public schools had socioeconomic and anthropometric data available (18); however, the % with valid data was 65 % (83,267), the baseline population for this study (Fig. 1). Of these, 16,277 were not measured in 5th grade. After excluding non-plausible anthropometric data in both time points, and including children with all the variables, the final population was 55,623 children.

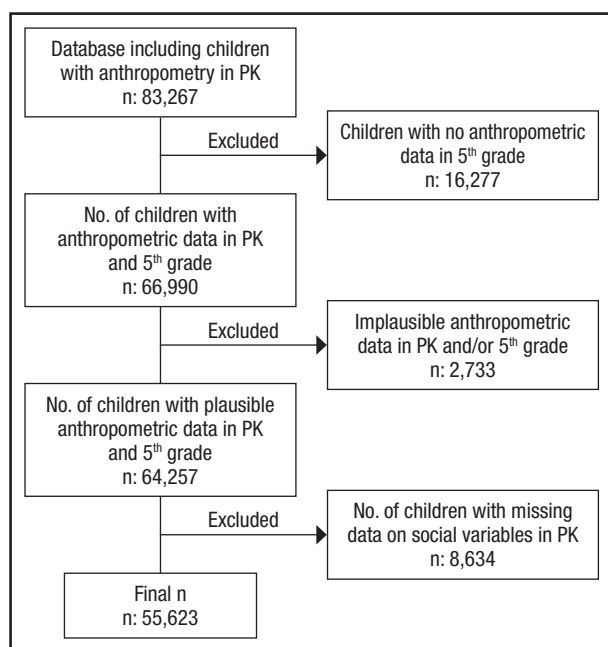


Figure 1.

Flowchart of the population analyzed in this study.

VARIABLES

We considered the following variables collected at baseline: age, sex, weight, height, maternal educational level (≤ 8 , 9–12, and > 12 yrs), maternal employment status (with/without), mutually exclusive categories showing relationship of the child with persons living in the same household (living with both parents and siblings, only mother, and presence of a grandparent), person in charge of the child after school, and number of household members (< 5 and ≥ 5), as indicated by Mota-Sanhua et al. (19).

We also considered weight, height, and age when the child attended 5th grade. Overweight and obesity were defined according to BMI for age and sex, using the 2017 WHO Standard (20).

STATISTICAL ANALYSES

We describe the variables when the children attended PK as relative frequencies (%), absolute frequencies, mean and standard deviation, separately for boys and girls. We determined if there was a significant difference between each variable by sex using relative frequencies for all comparisons except BMI Z-score, for which we used a t-test; $p < 0.05$ was considered significant in all comparisons.

We did two logistic regression models and determined goodness of fit with Hosmer-Lemeshow, calculating the risk that children in PK (all of them) have for developing obesity in 5th grade as OR (95 % CI). Both models included: mother education and occupation, person that takes care of the child after school, child relationship with persons living in the same household, and sex, while the second model considered in addition the presence of obesity in PK. Both models were adjusted for birth weight and number of household members. We determined 2 models in order to show that the variables included do not change if the model is adjusted or not by the presence of obesity in PK. STATA 16.1 was used. A $p < 0.05$ was considered significant.

The study was designed and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. It was reviewed and approved by INTA's Ethics Committee of the University of Chile.

The database is anonymized, so there was no need to obtain consent to participate. The study was approved by INTA, University of Chile's Ethics Committee. (N° 14, December 16, 2020).

RESULTS

The flow diagram of participants is presented in figure 1; the final population corresponds to 66.8 % of the children included at baseline. Although a significant proportion of children did not comply with the inclusion criteria, when we compared the mean BMI Z-scores of included and excluded children in PK (with plausible anthropometric data, using t-test) we found no significant differences ($p = 0.07$).

Table I shows the description of anthropometric variables and some social characteristics when the children attended PK.

Table I. Nutritional status and some variables associated with obesity in children attending prekindergarten, by sex

	Prekindergarten	
	Boys 24,950 (44.9 %)	Girls 30,673 (55.1 %)
Child's mean age (SD)	4.7 (0.5)	4.7 (0.5)
Child's mean BMI Z-score (SD)	1.13 (1.2)	0.98 (1.2)*
Normal (%)	12,587 (50.4)	16,722 (54.5)
Overweight (%)	7,108 (28.5)	8,507 (27.7)
Obese (%)	5,255 (21.1)	5,444 (17.8)*
Mothers with no occupation, n (%)	11,488 (46.0)	14,298 (46.6)
Mothers with occupation, n (%)	13,462 (54.0)	16,375 (53.4)
Mothers with ≤ 8 yrs of schooling, n (%)	3,794 (15.2)	4,971 (16.2)
Mothers with 9-12 y of schooling, n (%)	15,159 (60.8)	18,490 (60.3)
Mothers with ≥ 12 yrs of schooling, n (%)	5,997 (24.0)	7,212 (23.5)
Child lives with both parents, n (%)	15,320 (61.4)	18,640 (60.8)
Child lives with mother, n (%)	2,749 (11.0)	3,362 (10.9)
Grandparent lives at home, n (%)	6,881 (27.6)	8,671 (28.3)
One or both parents take care of the child after school, n (%)	18,217 (73.0)	22,229 (72.5)
Grandparent takes care of the child after school, n (%)	3,724 (14.9)	4,885 (15.9)
A relative takes care of the child after school, n (%)	3,009 (12.1)	3,559 (11.6)
No. of children living in households with < 5 persons, n (%)	13,547 (54.3)	16,555 (54.0)
No. of children living in households with ≥ 5 persons, n (%)	11,403 (45.7)	14,118 (46.0)

**p* < 0.05 between boys and girls.

The prevalence of overweight and obesity, as well as the mean BMI Z-score in both sexes was very high; the latter two were significantly higher in boys. Slightly more than half of the mothers had an occupation, one quarter had higher education, and 60 % of the children lived with both parents, whereas in 25 % of households a grandparent lived at home, with over half of them being in charge of the child. Apart from the prevalence of obesity and mean BMI Z-score, there were no significant differences in social characteristics by sex.

The prevalence of obesity in 5th grade was very high—34.4 % and 22.7 % for boys and girls, respectively. Not only was prevalence significantly higher in boys, but also the rate of increase during the period—13.3 and 5 percentage points in boys and girls, respectively (not shown).

Table II shows the results of two logistic regression models to determine the risk of developing obesity in PK children when they reach 5th grade. The results from the first model show that the risk was 1.43 times higher in children whose mothers had ≤ 8 yrs of schooling and 1.16 times higher if mothers had 9-12 yrs of schooling. The presence of a grandparent also increases the risk by 1.13 times, whereas in children whose mothers had an occupation the risk increased slightly (1.04 times). Boys have a significantly higher risk (1.74 times).

The second model shows that if a child was obese in PK, the risk of being obese in 5th grade was 5.3 times greater than for a non-obese child. The OR for the other variables were similar than those observed in the first model, although in this model, children whose mothers had an occupation did not show an increased risk.

DISCUSSION

The main results of this study showed that being obese at 4 years is the greatest risk factor for obesity at 10 years; the likelihood is 5.3 times higher than for a non-obese child.

However, there are also other important risk factors such being a boy, having a mother with a low educational level and living with a grandparent.

As observed in our study, an increased risk of obesity in mid childhood if maternal education is low has been documented in a study of European children whose aim was to assess if low maternal education was associated with overweight and obesity risk at 4-7 years of age among children born to mothers with low versus high education. The authors found that low maternal education constituted a high risk of early childhood adiposity with a mean risk difference of 7.78 % in early childhood overweight between the groups (21).

One of the possible mechanisms by which low maternal education is associated with increased obesity is through inadequate feeding styles as shown by Saxton et al. (22). The authors assessed four aspects of feeding style: control, emotional, instrumental and encouragement/prompting to eat, applying the Parental Feeding Style Questionnaire to 180 mothers. The results showed that mothers with low education had significantly lower scores in control over feeding and significantly higher scores for emotional feeding, suggesting that these aspects may negatively influence diet quality and quantity among children.

A higher prevalence of obesity in boys has been reported in several studies. In Canada, Poland and China, over a 25-year period (1985-2010) the prevalence has been consistently higher among boys aged 7-18 (23). In the USA, results from 2 nationally representative cohorts of US kindergarten-aged children showed a nearly 20 % increase in obesity prevalence (11.6 % to 13.9 %),

Table II. Regression models to determine obesity risk in 5th grade, according to characteristics observed in the same children in prekindergarten

Variables	Adjusted Model ^a OR (95 % CI)	Adjusted Model ^a OR (95 % CI) calculated with presence of obesity in PK
<i>Nutritional status</i> Non-obese child in PK Obese		1.0 5.30 (5.07-5.55)*
<i>Mother's occupation</i> Mother with no occupation Mothers with occupation	1.0 1.04 (1.00-1.09)*	1.0 1.02 (0.97-1.06)
<i>Mother's educational level</i> Mother with more than 12 yrs of schooling Secondary Elementary	1.0 1.16 (1.11-1.22)* 1.43 (1.34-1.52)*	1.0 1.20 (1.14-1.26)* 1.46 (1.37-1.56)*
<i>Person in charge of child after school</i> One or both parents Grandparent Other relatives	1.0 1.01 (0.95-1.03) 0.98 (0.92-1.04)	1.0 0.98 (0.92-1.04) 0.95 (0.89-1.02)
<i>Lives with</i> Both parents Only mother Grandparent lives in household with one or both parents	1.0 0.97 (0.91-1.03) 1.13 (1.08-1.19)*	1.0 0.98 (0.91-1.04) 1.11 (1.05-1.17)*
<i>Sex</i> Girl Boy	1.0 1.74 (1.68-1.81)*	1.0 1.76 (1.69-1.83)*
p-value of Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit test	0.0794	0.0833

* $p < 0.05$; ^aAdjusted by birth weight and number of persons living in the same household.

from 1998 to 2010, similarly for boys and girls, however the prevalence was higher among boys (24).

A higher prevalence in boys can probably be attributed to both sociocultural (25) and biological factors, which may begin as early as the fetal and postnatal periods with females generally having greater "fat mass and less fat-free mass, which is in turn associated with less energy intake and lower calorie needs for

females than males" (26). Also, females exhibit higher circulating concentrations of leptin, a hormone that is related to fat mass and thereby adiposity (27).

The relation between maternal employment and childhood obesity is unclear (28). Studies from the USA, Canada, Germany, Japan, Spain, and the UK have shown a positive association while others in Australia, China and Denmark have shown no association. These conflicting results reported in rich countries (except China) are probably influenced by the characteristics of the labor market, such as the proportion of women in the work force as well as working hours (29).

In our study, maternal employment showed a small risk of obesity. However, when we included the presence of obesity in PK in the model, maternal employment no longer constituted a risk factor.

In our study, preschool children living with a single mother did not have an increased risk of obesity at 10 years of age; however, some studies have shown the opposite, such as one that analyzed the US Kindergarten Cohort of the Early Longitudinal Study. In determining the effect of the number of parents and siblings on the BMI trajectory from kindergarten through fifth grade, the study showed that children living with single mothers were more likely to be obese than were children living with 2 parents (26 % versus 22 %) (30).

Although our data indicated that predominantly parents looked after the child, more than half of the mothers had an occupation, so probably grandparents played a role in child upbringing. There is evidence that some grandparents may use unhealthy feeding practices to regulate emotions (31), using food as a reward (32) and pressure to eat (33), as well as influencing the child's physical activity level (11).

In Chile, there have been numerous interventions to prevent childhood obesity at the national as well as local levels. The network of primary health centers covers around 75 % of the children aged 0-6 yrs in the country; as part of the regular health check-ups in that age group, the norm states that obese children (starting at 2 yrs) should attend two educational sessions with a nutritionist and in case they also present a risk factor such as insulin resistance, they will be seen by an MD (34). In general, this program has been regarded as efficient because over the years it has complied with the norm in terms of process, that is, educational sessions by nutritionists have been carried out and budget allocated for this activity has been spent accordingly; however, this intervention has not resulted in a reduction of obesity rates (35). Also, as part of primary health, the *Vida Sana* Program was implemented in 2011 with the goal of reducing the incidence of risk factors for developing diabetes and hypertension in adults and children. The *Vida Sana* Program (PVS) underwent an evaluation, published in 2020, which concluded that the contribution of PVS activities in 2017 to improving the nutritional status and fitness of children and adolescents (6-19-year-olds) was small, as only half of the participants showed improvement after 6 months of intervention (36). In 2013, the *Elige Vivir Sano* Program (Choose a Healthy Lifestyle) was implemented and still remains in place. The goal of this intervention is to promote a

healthy lifestyle for all family members. It includes the following components: health communication, health education, social marketing, and physical activity (37). A report based on 2019 data concluded that this program could not be evaluated because the goal was not stated and that the process indicators did not comply in terms of quality and relevance (38).

Based on these evaluations it is fair to conclude that in spite of the interventions implemented addressing obesity in childhood, these have not been effective, and the prevalence has increased in all age groups (39).

This study ratifies the high prevalence of obesity among Chilean preschool children. We show that in addition to obesity at a young age, three other characteristics, that is, being a boy, having a mother with low education, and having a grandparent living at home are significant risk factors for obesity in mid-childhood. A strategy to reduce obesity rates in mid-childhood could be to prioritize this specific group of preschool children by intensifying the already existing intervention at the health centers. Because of its wide coverage, this strategy has a higher likelihood of implementation and could lead to a decrease not only in obesity by mid-childhood, but also in children developing chronic diseases such as metabolic syndrome and hypertension (40).

The most important strength of this study is its large population (55,623) of PK children followed for 6 years. Also, these results may be extrapolated to around 65 % of 4-year-old children attending public schools in Chile (18).

This study has limitations. It is based on secondary data and there was a loss of almost 20 % of anthropometric data, as these were not collected in 5th grade. In spite of that important loss, the anthropometric measurements are considered to be valid, as shown in a study that compared the data to those determined by trained personnel (41). In addition, the prevalence of overweight and obesity determined by this study are very similar to the ones obtained from other studies that included children of the same age group (14,42).

We only explored certain variables in PK from the survey because of missing data, especially those related to father characteristics, which may be potential risk factors. Other variables, namely, dietary intake, sedentary behavior, and TV time are not collected by the survey.

REFERENCES

1. OECD Reviews of Public Health: Chile [Internet]. OECD; 2019. (OECD Reviews of Public Health). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/oecd-reviews-of-public-health-chile_9789264309593-en.
2. Stock K, Nagrani R, Gande N, Bernar B, Staudt A, Willeit P, et al. Birth Weight and Weight Changes from Infancy to Early Childhood as Predictors of Body Mass Index in Adolescence. *J Pediatr* 2020;222:120-6.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.048
3. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, et al. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Matern Child Nutr* 2020;16(3):e12984. DOI: 10.1111/mcn.12984
4. Felső R, Lohner S, Hollódy K, Erhardt É, Molnár D. Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(9):751-61. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.07.008
5. Williams AS, Ge B, Petroski G, Kruse RL, McElroy JA, Koopman RJ. Socioeconomic Status and Other Factors Associated with Childhood Obesity. *J Am Board Fam Med* 2018;31(4):514-21. DOI: 10.3122/jabfm.2018.04.170261
6. Iguacel I, Gasch-Gallén Á, Ayala-Marín AM, De Miguel-Etayo P, Moreno LA. Social vulnerabilities as risk factor of childhood obesity development and their role in prevention programs. *Int J Obes* 2021;45(1):1-11. DOI: 10.1038/s41366-020-00697-y
7. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):6-16. DOI: 10.1093/ajcn/79.1.6
8. McIntyre L, Glanville NT, Raine KD, Dayle JB, Anderson B, Battaglia N. Do low-income lone mothers compromise their nutrition to feed their children? *CMAJ* 2003;198:686-91.
9. Healthy active living for children and youth. *Paediatr Child Health* 2002;7(5):339-58.
10. Wysztyriska J, Ring-Dimitriou S, Thivel D, Weghuber D, Hadjipanayis A, Grossman Z, et al. Physical Activity in the Prevention of Childhood Obesity: The Position of the European Childhood Obesity Group and the European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr* 2020;8:535705. DOI: 10.3389/fped.2020.535705
11. Eli K, Howell K, Fisher PA, Nowicka P. A question of balance: Explaining differences between parental and grandparental perspectives on preschoolers' feeding and physical activity. *Soc Sci Med* 2016;154:28-35. DOI: 10.1016/j.socscimed.2016.02.030
12. Bell LK, Perry RA, Prichard I. Exploring Grandparents' Roles in Young Children's Lifestyle Behaviors and the Prevention of Childhood Obesity: An Australian Perspective. *J Nutr Educ Behav* 2018;50(5):516-21. DOI: 10.1016/j.jneb.2017.12.007
13. Dong F, Howard AG, Herring AH, Thompson AL, Adair LS, Popkin BM, et al. Parent-child associations for changes in diet, screen time, and physical activity across two decades in modernizing China: China Health and Nutrition Survey 1991-2009. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13(1):118. DOI: 10.1186/s12966-016-0445-z
14. Kain J, Corvalán C, Lera L, Galván M, Uauy R. Accelerated Growth in Early Life and Obesity in Preschool Chilean Children. *Obesity* 2009;17(8):1603-8. DOI: 10.1038/oby.2009.37
15. Salinas CJ, Vio del RF. PROGRAMAS DE SALUD Y NUTRICIÓN SIN POLÍTICA DE ESTADO: EL CASO DE LA PROMOCIÓN DE SALUD ESCOLAR EN CHILE. *Rev Chil Nutr* 2011;38(2):100-16. DOI: 10.4067/S0717-75182011000200001
16. Reilly JJ, Methven E, McDowell Z, Hacking B, Alexander D, Kelnar C. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003;88(9):748-52. DOI: 10.1136/adc.88.9.748
17. JUNAEB. Encuestas de Vulnerabilidad [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.junaeb.cl/encuestas-vulnerabilidad>
18. JUNAEB. Mapa Nutricional [Internet]. Available from: <http://www.junaeb.cl/mapanutricional>.
19. Mota-Sanhua V, Ortega-Maldonado M, López-Vivanco J. Factores familiares asociados con el estado de nutrición y la salud oral en adolescentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(3):253-60.
20. WHO. WHO Child Growth Standards [Internet]. Available from: <https://www.who.int/childgrowth/en/>
21. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Porta D, Forastiere F, Hryhorczuk D, et al. Impact of Low Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30(3):274-84. DOI: 10.1111/ppe.12285
22. Saxton J, Carnell S, van Jaarsveld CHM, Wardle J. Maternal Education Is Associated with Feeding Style. *J Am Diet Assoc* 2009;109(5):894-8. DOI: 10.1016/j.jada.2009.02.010
23. Song Y, Wang H-J, Dong B, Ma J, Wang Z, Agardh A. 25-year trends in gender disparity for obesity and overweight by using WHO and IOTF definitions among Chinese school-aged children: a multiple cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6(9):e011904. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011904
24. Datar A, Chung PJ. Changes in Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Sex Disparities in Childhood Obesity at School Entry in the United States. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):696. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0172
25. Keller K, Kling S, Fuchs B, Pearce A, Reigh N, Masterson T, et al. A Biopsychosocial Model of Sex Differences in Children's Eating Behaviors. *Nutrients* 2019;11(3):682. DOI: 10.3390/nu11030682
26. Wisniewski AB, Chernausk SD. Gender in childhood obesity: Family environment, hormones, and genes. *Gend Med* 2009;6:76-85. DOI: 10.1016/j.genm.2008.12.001

27. Garnett SP, Högler W, Blades B, Baur LA, Peat J, Lee J, et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):966-72. DOI: 10.1093/ajcn/80.4.966
28. Fertig A, Glomm G, Tchernis R. The connection between maternal employment and childhood obesity: inspecting the mechanisms. *Rev Econ Househ* 2009;7(3):227-55. DOI: 10.1007/s11150-009-9052-y
29. Gwozdz W. Is maternal employment related to childhood obesity? *IZA World Labor* 2016;267. DOI: 10.15185/izawol.267
30. Chen AY, Escarce JJ. Family structure and childhood obesity, Early Childhood Longitudinal Study - Kindergarten Cohort. *Prev Chronic Dis* 2010;7(3):A50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394689>
31. Farrow C. A comparison between the feeding practices of parents and grandparents. *Eat Behav* 2014;15(3):339-42. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2014.04.006
32. Roberts M, Pettigrew S. The influence of grandparents on children's diets. *J Consum Res* 2010;18(8). Available from: http://jrconsumers.com/Consumer_Articles/issue_18/Roberts_and_Pettigrew_consumer.pdf
33. Goh ECL. "You must finish your dinner." *Br Food J* 2013;115(3):365-76. Available from: <https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/00070701311314192/full/html>
34. Ministerio de Salud de Chile. NORMA PARA EL MANEJO AMBULATORIO DE LA MALNUTRICIÓN POR DÉFICIT Y EXCESO EN EL NIÑO(A) MENOR DE 6 AÑOS [Internet]; 2007. Available from: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/10/2007_Norma-para-el-manejo-ambulatorio-de-la-malnutricion-por-exceso-o-deficit-en-menores-de-6-a%C3%B1os.pdf
35. DIPRES. EVALUACIÓN EX ANTE - PROCESO FORMULACIÓN PRESUPUESTARIA 2021 [Internet]; 2020. Available from: https://www.dipres.gob.cl/597/articles-212533_doc_pdf.pdf
36. Mellado F, Leyton B, Kain J. Evaluación del programa chileno Vida Sana 2017 en participantes menores de 20 años después de 6 meses de intervención. *Nutr Hosp* 2020;37(3):559-67. DOI: 10.20960/nh.02970
37. Ministerio de Desarrollo Social Chile. Ficha de evaluación proceso de seguimiento / Programa en Alimentación Saludable y Actividad Física para familias Elige Vivir Sano Salud [Internet]; 2020. Available from: https://programassociales.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/pdf/2020/PRG2020_3_75363.pdf
38. DIPRES. Informe de detalle de Programas Sociales Evaluación Ex Ante - Proceso Formulación Presupuestaria 2021: Elige Vida Sana (Ex Vida Sana) [Internet]; 2021. Available from: http://www.dipres.gob.cl/597/articles-212519_doc_pdf1.pdf
39. Vio F, Kain J. Descripción de la progresión de la obesidad y enfermedades relacionadas en Chile. *Rev Méd Chile* 2019;147(9):1114-21. DOI: 10.4067/s0034-98872019000901114
40. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury A, Sufi N, Kumar R, Bhadoria A. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Fam Med Prim Care* 2015;4(2):187. DOI: 10.4103/2249-4863.154628
41. Kain J, Galván M, Taibo M, Corvalán C, Lera L, Uauy R. Evolución del estado nutricional de niños chilenos desde la etapa preescolar a la escolar: resultados antropométricos según procedencia de las mediciones. *Arch Latinoam Nutr* 2010;60(2):155-9. Available from: <https://www.alanrevista.org/ediciones/2010/2/art-7/>
42. Cadenas-Sánchez C, Artero EG, Concha F, Leyton B, Kain J. Anthropometric Characteristics and Physical Fitness Level in Relation to Body Weight Status in Chilean Preschool Children. *Nutr Hosp* 2015;32(1):346-53. DOI: 10.3305/nh.2015.32.1.9092



Trabajo Original

Behavior of weight z-score in preterm infants who are small for gestational age *Comportamiento de la puntuación z del peso en los bebés prematuros pequeños para la edad gestacional*

Giovana Ribeiro Pegoraro¹, Betânia Boeira Scheer², Thielen Borba da Costa², Maria Verónica Márquez Costa³, Simone Muniz Pacheco³, Sandra Costa Valle⁴

¹Centro de Desenvolvimento Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia; ²Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos; ³Hospital Escola. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares; and ⁴Department of Nutrition. Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, Rio Grande do Sul. Brazil

Abstract

Introduction: the follow-up of small for gestational age (SGA) preterm infants is critical due to their differentiated postnatal growth pattern.

Objective: to investigate the weight z-score behavior in SGA preterm infants during a four-week stay in a Neonatal Intensive Care Unit.

Methods: a retrospective longitudinal study with data from nutritional anamneses of 190 preterm infants admitted to a Neonatal Intensive Care Unit between January/2017 and December/2019, classified according to nutritional status at birth as either SGA or appropriate for gestational age (AGA). Linear regression was used to verify association between weight z-score with gestational age, birth weight, initiation of enteral nutrition and relative amount of energy and protein administered.

Results: SGA preterm infants accounted for 23 % of the study participants. In SGA, the difference in weight score was observed at week 1 when compared to admission ($p < 0.05$), while in AGA there was a difference sustained during the whole period ($p < 0.05$). In SGA, the linear regression analysis showed that the change in z-score was explained by time to start of enteral nutrition ($p = 0.033$), gestational age ($p = 0.003$) and birth weight ($p = 0.001$). In AGA the change was explained by gestational age ($p = 0.000$) and birth weight ($p = 0.000$).

Conclusion: the weight z-score behavior in preterm infants was downward compared to admission, stable at the end of 4 weeks, and different according to nutritional status at birth. In the AGA group the decline in nutritional status was not recovered throughout hospitalization and in the SGA group the unfavorable nutritional status was maintained.

Keywords:

Premature infant. Newborn. Weight gain. Growth. Intensive care unit.

Resumen

Introducción: el seguimiento de los prematuros pequeños para la edad gestacional (PEG) es crítico debido al patrón de crecimiento posnatal diferenciado.

Objetivo: investigar el comportamiento de la puntuación z del peso en recién nacidos prematuros PEG durante cuatro semanas de estancia en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Métodos: estudio longitudinal retrospectivo con datos de anamnesis nutricionales de 190 prematuros ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales entre enero/2017 y diciembre/2019, clasificados según el estado nutricional al nacer como PEG o como adecuado para la edad gestacional (AEG). Se utilizó la regresión lineal para verificar la asociación entre la puntuación z del peso con la edad gestacional, el peso al nacer, el inicio de la nutrición enteral y la cantidad relativa de energía y proteínas administradas.

Resultados: los bebés prematuros PEG representaron el 23 % de los participantes en el estudio. En el grupo PEG, la diferencia de la puntuación z del peso se observó en la semana 1 en comparación con el ingreso ($p < 0,05$), mientras que en el grupo AEG hubo diferencia durante todo el período evaluado ($p < 0,05$). En los PEG, el análisis de regresión lineal mostró que el cambio de la puntuación z se explicaba por el tiempo transcurrido hasta el inicio de la nutrición enteral ($p = 0,033$), la edad gestacional ($p = 0,003$) y el peso al nacer ($p = 0,001$). En el caso de la AEG, el cambio se explicaba por la edad gestacional ($p = 0,000$) y el peso al nacer ($p = 0,000$).

Conclusión: el comportamiento de la puntuación z del peso en los prematuros fue descendente en comparación con la admisión, estable al final de 4 semanas y diferente según el estado nutricional al nacer. En el caso de los AEG, el estado nutricional no se recuperó a lo largo de la investigación y, en el caso de los PEG, el estado nutricional desfavorable se mantuvo.

Palabras clave:

Prematuro. Recién nacido. Aumento de peso. Crecimiento. Unidad de cuidados intensivos.

Received: 28/11/2021 • Accepted: 27/01/2022

Funding: the authors received no financial support for this research.

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Pegoraro GR, Scheer BB, Costa TB, Costa MVM, Pacheco SM, Valle SC. Behavior of weight z-score in preterm infants who are small for gestational age. Nutr Hosp 2022;39(4):745-751
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03975>

Correspondence:

Giovana Ribeiro Pegoraro. Centro de Desenvolvimento Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. Universidade Federal de Pelotas. Campus Universitário. 96160-000 Capão do Leão, Rio Grande do Sul. Brazil
e-mail: pegoraro.gr@gmail.com

INTRODUCTION

The nutritional pattern considered ideal for premature infants is one in which it is possible to provide growth similar to that which normally occurs in the uterus at a rate of approximately 15-20 g/kg/day (1). On the other hand, recent data indicate that the growth of these babies should not be compared to that of healthy fetuses because in practice this hardly happens, especially in those who are very premature (2). The justification is that the growth pattern is very different, since the manner in which intrauterine and extrauterine weight gain occurs is influenced by distinct biological processes and conditions related to nutrition and environment (2).

The growth process in the neonatal period is represented by two phases, the first characterized by an initial loss of birth weight and the second by recovery. However, it should be noted that both the intensity and duration of these phases are directly related to the degree of prematurity, nutritional status at birth, clinical evolution during hospitalization, and adequate intake of nutrients and energy (3-5).

Worldwide, about 3 to 10 % of all live newborns are small for gestational age (SGA) (6). These babies have higher rates of morbidity and mortality when compared to those appropriate for gestational age (AGA) because they have a higher risk of hypoglycemia, inadequate thermoregulatory response and thrombocytopenia, for example (7). Most overcome such complications and go on to have catch-up (spontaneous growth recovery) (8).

Although the correct period at which catch-up growth occurs in premature infants is not known, it is known that achieving catch-up growth between 6-9 months of corrected age provides better neurodevelopmental outcomes (9). However, care must be taken to ensure that this happens properly, because when it occurs rapidly and excessively there is an increased risk of insulin resistance and type-2 diabetes *mellitus* in adulthood, and when it occurs slowly and insufficiently there is also an increased risk of adverse outcomes such as impaired cognitive development and short stature (8).

Growth is a global indicator of well-being from fetal life to adolescence, which can be assessed by easily obtained anthropometric measurements such as weight (10). The z-score of an anthropometric measurement is commonly used to measure the level of growth, indicating how far and in which direction it departs from a central value of the reference population, and can be negative when below, positive when above, or zero when equal to the reference population mean (11).

The follow-up of SGA preemies is a critical issue because of the differential postnatal growth pattern. Thus, it is important to better understand the characteristics and outcomes of this frail population in order to provide better care that provides a favorable environment for timely catch-up growth, avoiding short- and long-term health complications. Therefore, the objective of the present study was to investigate the behavior of weight z-score in small-for-gestational-age premature newborns during a four-week stay in a neonatal intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective longitudinal study was conducted with data from anamneses used by the Clinical Nutrition Unit at School Hospital, Universidade Federal de Pelotas/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HS-UFPEL-EBSERH), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

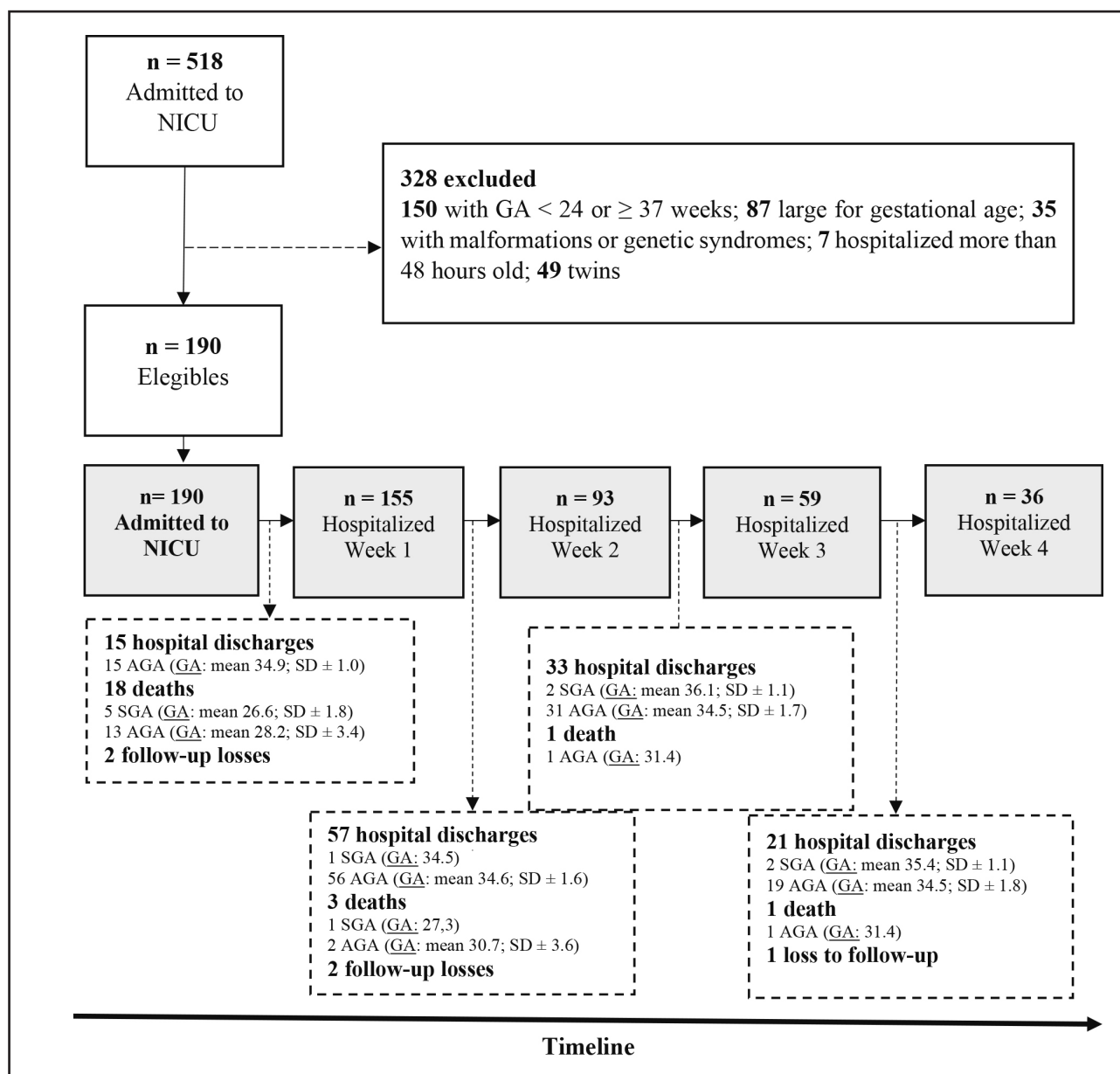
The study population was composed of premature newborns admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of HS-UFPEL-EBSERH between January 2017 and December 2019. Premature newborns with gestational age (GA) at birth ≥ 24 and < 37 weeks, of both sexes, non-twin, admitted up to 48 hours after birth, classified according to nutritional status at birth as SGA or AGA, and who did not have conditions interfering with growth and anthropometry (microcephaly, hydrocephalus, fetal hydrops, chromosomopathies, and/or congenital malformations) were included. Of the 518 preterm infants admitted to the NICU, 190 were eligible for the study. Of these, 155, 93, 59, and 36 remained in the first, second, third, and fourth week of hospitalization, respectively. The reasons for the decrease in participants over the course of the study were due to NICU discharge, death, and loss to follow-up (Fig. 1).

Demographic, clinical, nutritional and anthropometric variables were obtained from the NICU records by nutritionists and recorded in the anamneses of the nutrition service.

The anthropometric evaluation was based on weight, length, and cephalic perimeter, which were measured on admission, and on the 7th, 14th, 21st, and 28th day of hospitalization. Anthropometric measurements were performed by nurses or nursing technicians of the NICU, who were previously trained by the nutrition service, following the recommendations described by the World Health Organization (WHO) in the Anthropometry Handbook (12). Weight was measured on a Filizola Baby® scale (to the nearest 5 g) and, after weighing, discounting any equipment attached to the newborn. Length was obtained with a SECA 210 portable anthropometer (with 5 mm graduation) with the newborn in the dorsal decubitus position, in Frankfort's horizontal plane, with one end fixed (cephalic) and the other mobile (podalic), with the help of another person holding the newborn. Head circumference was measured with an inextensible measuring tape (to the nearest 0.1 cm), taking into account the largest occipitofrontal diameter. The classification of preterm infants according to birth weight was based on the reference curves for GA according to INTERGROWTH-21st, considering as SGA those with weight below the 10th percentile and SGA those with weight between the 10th and 90th percentiles (13).

The outcome variable was the weight z-score value according to sex and GA, obtained using the INTERGROWTH-21st manual online calculator for preterm infant body dimensions, available at: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt/ManualEntry>.

The exposure variables were: GA at birth (weeks), APGAR value at the fifth minute of life (1-10 points), weight (grams), length (centimeters), and head circumference (centimeters) at birth, start of enteral nutrition (hours), start of parenteral nutrition (hours), end of parenteral nutrition (days), relative amount of en-

**Figure 1.**

Recruitment and follow-up of the premature newborns in the study. Neonatal intensive care unit. HS-UFPEL/EBSERH, Pelotas, 2017-2019.

ergy (kcal/kg/day) and protein (g/kg/day) administered, and rate of weight gain (g/kg/day). For the calculation of GA the following was used in order of priority: a) maternal information on the date of the last menstrual period (Naegle's rule, which considers the normal gestation period to be 280 days), when it differed by a maximum of two weeks from the age provided by fetal ultrasound up to 13 weeks and 6 days of gestation; b) ultrasonography performed up to 13 weeks and 6 days of gestation, in cases in which the maternal GA was not considered reliable and the difference between the ages calculated by ultrasonographic methods and the New Ballard (analysis of neurological and physical param-

eters at birth) was less than two weeks; and c) postnatal GA calculated by the New Ballard method when it differed by more than two weeks from maternal and ultrasonographic GAs (14,15). The daily intake of energy and protein administered was calculated considering the total supply of nutrients from breast milk, infant formulas, breast milk additives, medium chain triglycerides, and parenteral nutrition solution, considering the volume effectively administered in 24 hours provided by parenteral and/or enteral nutrition. The calculation was based on the product labels and the estimate of the protein and calorie intake of the milked breast milk was calculated considering the chemical composition

values of premature breast milk, as informed by the Ministry of Health (16). The relative calorie and protein supply was obtained by dividing the average energy (kcal) and protein (g) administered by the weight (kg) in each follow-up period of the study. The result was expressed as kcal/kg/day or g/kg/day. The rate of weight gain (g/kg/day) was obtained using the following equation: $[(\text{current weight} - \text{previous weight}) / ((\text{previous weight} + \text{current weight}) / 2) / 1000] / \text{number of days}$, considering the weight from the lowest weight recorded during the neonatal period and calculated until the fourth week of hospitalization (17).

The data were entered in duplicate in Excel® software and then transferred to and analyzed with the Stata® version 12 software. Data were described as mean and standard deviation, median and interquartile range (IQR, P25-75) for quantitative variables and absolute and relative frequency for qualitative variables. Since the outcome variable had a symmetrical distribution, the comparison between the two categories was performed using Student's t-test. The comparison between SGA and AGA over the length of stay was performed using repeated measures ANOVA (MR), followed by Bonferroni post hoc. To this end, the

assumptions of homoscedasticity, independence, and sphericity of the residuals were analyzed. Linear regression was used to evaluate the association between z-score birth weight and GA at birth, birth weight, initiation of enteral nutrition, and daily energy and protein intake. Only variables associated with a statistically significant change in the β -value were kept in the regression model. The level of statistical significance adopted was $p < 5\%$.

The present study was inserted in the Umbrella Project entitled "Specific and Multiprofessional Action in a Residency Program in Child Health Care", approved by the Ethics and Research Committee of the Faculty of Medicine of Universidade Federal de Pelotas, under number 1.639674, via Platform Brazil.

RESULTS

Of the 190 premature newborns participating in the study, 58 % were male and 23 % were classified as SGA. Most (78 %) had newborn respiratory distress syndrome and 11 % had neonatal sepsis. Fifty-five percent were children of mothers who had

Table I. Characteristics of premature newborns according to nutritional status at birth. Neonatal intensive care unit. HS-UFPEL/EBSERH, Pelotas, 2017-2019 (n = 190)

	ALL		SGA		AGA		p-value
	n	Mean (± SD)	n	Mean (± SD)	n	Mean (± SD)	
Gestational age (weeks)	190	32.0 (2.8)	44	31.2 (3.1)	146	32.6 (2.6)	0.004†
APGAR ^a	187	8.0 (1.0)	43	8.0 (1.0)	144	8.0 (1.0)	0.180†
Birth weight (g)	190	1,673.5 (588.9)	44	1,157.5 (460.3)	146	1,829.0 (533.0)	< 0.001†
Birth length (cm)	189	40.1 (4.9)	44	36.0 (5.4)	145	42.3 (4.0)	< 0.001†
Birth cephalic perimeter (cm)	189	28.9 (3.2)	44	27.0 (3.3)	145	29.6 (2.8)	< 0.001†
<i>Nutritional care</i>							
Start of enteral nutrition (h)	173	16.4 (22.7)	32	12.2 (16.0)	141	17.4 (24.0)	0.252†
Start of parenteral nutrition (h)	71	12.5 (2.5)	14	11.7 (10.5)	57	12.7 (13.0)	0.793†
End of parenteral nutrition (days)	71	9.5 (5.4)	14	8.3 (5.3)	57	9.8 (5.6)	0.356†
<i>Energy (kcal/kg/dia)</i>							
Admission	149	13.3 (18.6)	29	18.2 (25.3)	120	8.4 (11.8)	0.086 ^{††α} 0.411 ^{††β}
Week 1	147	78.2 (22.5)	33	85.1 (19.9)	114	71.2 (25.0)	
Week 2	89	97.0 (22.5)	27	96.8 (19.6)	62	97.1 (23.8)	
Week 3	23	114.1 (38.4)	7	124.8 (23.9)	16	109.5 (43.1)	
Week 4	11	119.4 (32.0)	5	133.9 ^ω (28.1)	6	107.3 (32.1)	
<i>Protein (g/kg/dia)</i>							
Admission	149	0.5 (0.9)	29	0.7 (1.2)	120	0.3 (0.6)	0.537 ^{††α} 0.138 ^{††β}
Week 1	147	3.1 (1.1)	33	3.6 (0.9)	114	2.6 (1.2)	
Week 2	89	2.9 (1.0)	27	3.0 (1.1)	62	2.9 (0.9)	
Week 3	23	3.2 (1.2)	7	2.9 (0.6)	16	3.3 (1.4)	
Week 4	11	3.5 (1.3)	5	3.3 (1.5)	6	3.7 (1.1)	

SGA: birth weight classified as small for gestational age; AGA: birth weight classified as appropriate for gestational age; SD: standard deviation. ^aAPGAR index at the fifth minute of life; [†]Student's t-test; ^{††α}comparison between weeks, ANOVA-MR; ^{††β}comparison between SGA and AGA, ANOVA-MR; ^ω $p < 0.05$ for comparison at week 4 between SGA and AGA, ANOVA-MR.

complications during pregnancy, with preeclampsia (32 %) and gestational diabetes (25 %) being the most prevalent.

Mean birth GA, birth weight, birth length, and head circumference were statistically significantly lower in SGA preterm infants (31.2 weeks, 1,157.5 g, 36 cm, and 27 cm, respectively) compared to AGA (32.6 weeks, 1,829.0 g, 42.3 cm, and 29.6 cm) (Table I). The mean time to start enteral and parenteral nutrition between the groups was 16.4 and 12.5 hours, respectively, and the mean time to stay on parenteral nutrition was 9.5 days. The energy intake given to SGA preterm infants at the fourth week of hospitalization was higher (133.9 ± 28.1 kcal) when compared to AGA (107.3 ± 32.1 kcal; $p < 0.05$). There was no difference in the other periods evaluated. The protein intake did not differ between SGA and AGA preterm infants during four weeks of hospitalization.

Most preterm infants (76 % of SGA and 80 % of AGA) had a weight nadir in the first week of hospitalization. However, approximately 10 % of SGA and AGA preterm infants had lower birth weights during hospitalization (Fig. 2A). The weight gain phase started in the second week for both SGA and AGA preterm infants, where the rate of weight gain was 16 g/kg/day for AGA and 13 g/kg/day for SGA. At week three the AGA preemies (18 g/kg/day) showed a faster rate of weight gain when compared to SGA preemies (11 g/kg/day; $p < 0.05$) (Fig. 2B).

In SGA preterm infants the weight-for-age E-z differed between admission and week 1 means (-0.53 z-score; $p < 0.05$) (Fig. 2C). In the AGA preterm infants, there was a difference between the

means at admission and during the entire hospitalization period (week 1, -1.01 ; week 2, -1.18 ; week 3, -1.16 , and week 4 -1.23) ($p < 0.05$) (Fig. 2D). The mean z-score at admission (-1.84) and at weeks 1 (-1.34), 2 (-0.84), 3 (-1.01) and 4 (-0.98) differed between SGA and AGA preemies ($p < 0.05$) (Fig. 2C and 2D).

The second week of hospitalization marked the beginning of the weight recovery phase. Therefore, linear regression analysis was performed to identify the association between z-score weight in the second week of hospitalization with GA at birth, birth weight, time to start enteral nutrition, and protein and calorie content administered in week 1. Table II shows that the change in weight z-score was explained by GA and birth weight in both SGA ($p = 0.003$; $p = 0.001$) and AGA preterm infants ($p = 0.000$; $p = 0.000$). In addition, in SGA preterm infants, the change in z-score was also explained by time to the start of enteral nutrition ($p = 0.033$).

DISCUSSION

This study showed the distinct trajectory of weight z-score in SGA and AGA preterm infants during a four-week NICU stay. In both groups there was a significant reduction in weight z-score in the first week of hospitalization. In SGA preterm infants, the z-score values in the other periods of hospitalization were similar to those at admission. In AGA preterm infants, the negative

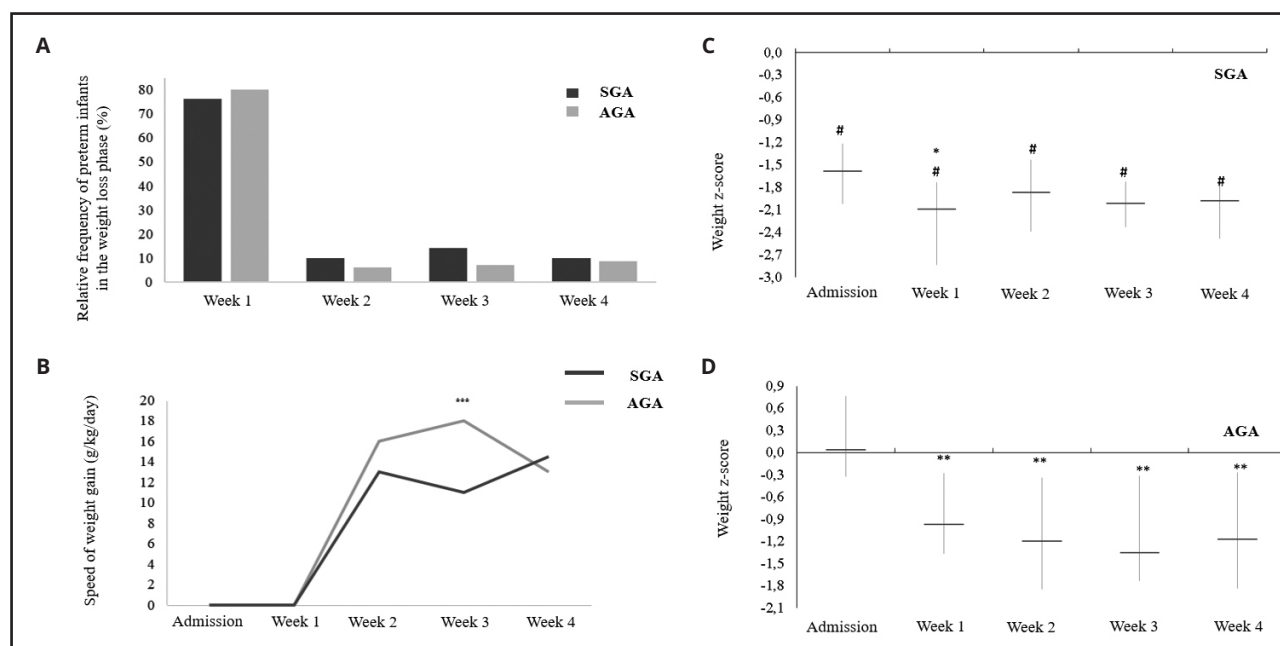


Figure 2.

Relative frequency of preterm infants with weight loss according to nutritional status (A) and rate of weight gain according to nutritional status (B); weight z-score behavior in small-for-gestational-age preterm infants (SGA) (C) and weight z-score behavior in adequate-for-gestational-age preterm infants (AGA) (D) during four weeks of hospitalization. Neonatal intensive care unit. HS-UFPEL/EBSERH, Pelotas, 2017-2019 ($n = 155, 93, 59$ and 36 , weeks 1, 2, 3 and 4, respectively). *** $p < 0.05$ between SGA and AGA at week 3 of hospitalization, ANOVA-MR. * $p < 0.05$ between admission and week 1 in the SGA group; ** $p < 0.05$ between admission and 4 weeks of hospitalization in the AGA group; # $p < 0.05$ between weight z-score comparing SGA and AGA, ANOVA-MR.

Table II. Linear regression of weight z-score at week two according to nutritional status in preterm infants. Neonatal intensive care unit. HS-UFPEL/EBSERH, Pelotas, 2017-2019 (n = 88)

	Weight z-score					p-value
	B	β	B (95 % CI)		Adjusted R ²	
SGA						
Constant	6.37	ref	0.773	11.959	36 %	0.028
Birth weight ^a	0.002	1.219	0.001	0.004		0.001
Gestational age ^b	-0.367	-1.050	-0.589	-0.145		0.003
Start EN ^c	0.017	0.422	0.002	0.032		0.033
AGA						
Constant	7.49	ref	3.911	11.062	40 %	0.000
Birth weight ^a	0.002	1.433	0.001	0.003		0.000
Gestational age ^b	-0.374	-1.378	-0.510	-0.237		0.000

SGA: small for gestational age; AGA: adequate for gestational age; β : regression coefficient; CI: confidence interval. ^aBirth weight in grams; ^bGestational age in weeks; ^cStart of enteral nutrition in hours.

impact observed on z-score was maintained until the fourth week of hospitalization. The resumption of weight gain in the second week of hospitalization, although quantitatively adequate, did not mitigate the impact on the nutritional status of preterm AGA infants. GA and birth weight explained the change in weight z-score for both groups of preemies. In SGA preterm infants the change in z-score was also explained by the time elapsed until the start of enteral nutrition.

The z-score of an anthropometric measure indicates how far and in what direction the observed value deviates from a central value in the reference population (11). An international multicenter cohort study showed that healthy premature infants hospitalized in NICUs with minimal disease influence adapted in the first three weeks of life to a postnatal trajectory that was on average a -0.8 z-score below their birth weight percentile and then grew parallel to their intrauterine curves (18).

In the present study, GA was one of the factors that explained the change in weight z-score. GA at birth is directly related to the postnatal downward growth trajectory, and a study conducted in a NICU with preterm infants born between 22 and 31 weeks identified that those with a GA $\geq$ 29 weeks took two weeks to interrupt the downward profile, while those with a GA < 29 weeks took longer (19). The relative distance between the z-score varies with GA and is greater at lower GAs (18). Importantly, the lower the GA, the longer it will take to reach final growth recovery and the worse the long-term prognosis will be (1).

Recovery growth is represented by weight or length gain greater than 0.67 z-score, indicating significant percentile cross-over (20). Most SGA children complete catch-up by reaching their growth canal between the normal percentiles on their reference curves by the age of 2 years, whereas SGA preterm infants may reach this goal by the age of 4 years (7). Regardless of body size, SGA preterm infants have higher central adiposity and tend to accumulate more intra-abdominal fat throughout their growth,

thus allowing the programming of excessive abdominal fat deposition later on (6). Thus, when compared to preterm AGA, the rapid weight gain in SGA preterm infants during the first two years of life is related to obesity, higher visceral and abdominal fat, and lower lean body mass in later life (21). Based on this, early feeding of SGA children requires special attention, providing adequate nutritional intake to avoid excessive weight gain (6).

As seen, the relative frequency of preterm infants in the weight loss phase was highest in the first week of hospitalization. Weight loss in the first days of life is not considered a growth alteration, but rather a short-term adaptive process (2). On the other hand, the intensity and duration of this phase is inversely related to GA, birth weight, and severity of the newborn (3). In the present study the percentage of preemies in weight loss decreased dramatically by the second week of hospitalization, assuming that these patients were clinically stable to begin the next phase. After the loss phase, a delay between the increasing extrauterine growth curve and the fetal growth curve is expected, and the postnatal weight curve will parallel but not exceed the intrauterine one, characterizing a "new" postnatal growth trajectory (22,23).

In the present study, the change in weight z-score could also be explained by the birth weight of the preterm infants. A study that evaluated 23,970 preterm infants identified that the incidence of extrauterine growth restriction was present in 28 % of the individuals for weight, and this growth parameter increased the incidence of restriction along with the decrease in birth weight, that is, the lower the birth weight the greater the difficulty in growing (24).

Finally, SGA preterm infants had the change in weight z-score also justified by the time elapsed until the start of enteral nutrition. A study of 349 preterm infants in a NICU in Africa identified postnatal growth failure in 73 % of the subjects, one of the main reasons being the late initiation of enteral nutrition (> 48 hours) (25). In the present study, the mean in hours from the start of enteral

nutrition in SGA was 12.2 ($\pm$ 16.0). Minimal enteral nutrition has several benefits, such as growth and development of the intestinal mucosa, better feeding tolerance, and improved postnatal growth because it results in earlier achievement of full enteral nutrition and consequent reduction of cumulative protein and energy deficits, promoting greater weight gain (26,25).

It can be suggested that the SGA preterm infants in this study are a sample of clinically stable patients because they had physiological weight loss in the first week of hospitalization, started the recovery phase in the following week, showed appropriate and parallel weight gain velocity to what occurs intrauterine, keeping the weight z-score constant over the four weeks of hospitalization and demonstrating z-score values in the postnatal growth path less than -0.8 z-score. This demonstrates a satisfactory postnatal growth from exposure to satisfactory medical and hospital care.

The main limitations of the study are related to the progressive decrease in the number of preterm infants over the four weeks of hospitalization, and because it is a retrospective analysis of medical records, much information was incomplete or missing. A sample of clinically stable premature patients stands out as a strength.

CONCLUSION

It is concluded that the behavior of the z-score weight curve in preterm infants was downward compared to admission, but stable at the end of a 4-week NICU stay. The z-score weight trajectory proved to be different according to nutritional status at birth, requiring attention to its behavior. In AGA preterm infants, the decline observed in nutritional status at the beginning of hospitalization was not recovered until 4 weeks of extrauterine life. In SGA preterm infants, their unfavorable nutritional status at birth was maintained for up to 4 weeks in the NICU.

REFERENCES

1. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr* 2013;162:81-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.057
2. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Zarco IAC, Rego MAS, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: A paradigm change. *Pediatrics* 2018;141:1-12. DOI: 10.1542/peds.2017-2467
3. Rugolo LMSS. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:S101-10. DOI: 10.1590/S0021-75572005000200013
4. Silveira RC, Procianny RS. Preterm newborn's postnatal growth patterns: how to evaluate them. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:42-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.006
5. Vásquez-Garibay EM, Del Toro YEL, Larrosa-Haro A, Troyo-Sanromán R. Anthropometric indicators of nutritional status and growth in very low birth-weight premature infants hospitalized in a neonatal intensive care unit. *Nutr Hosp* 2014;30:410-6. DOI: 10.3305/nh.2014.30.2.7373
6. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr* 2016;59:1-7. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.1.1
7. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. *Endocr Rev* 2018;39:851-94. DOI: 10.1210/er.2018-00083
8. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res* 2017;38:8-13. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.12.013
9. Cooke RJ. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program* 2010;65:85-98. DOI: 10.1159/000281149
10. SBP. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos, 2017. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Neonatalogia-Monitoramento-do-cresc-do-RN-pt-270117.pdf
11. Cordova EG, Belfort MBJN. Updates on assessment and monitoring of the postnatal growth of preterm infants. *Neoreviews* 2020;21:98-108. DOI: 10.1542/neo.21-2-e98
12. Intergrowth-21st. International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century: Anthropometry hand book. The International Fetal and Newborn Growth Consortium; 2012. Available from: <https://www.medscinet.net/Intergrowth/patientinfodocs/Anthropometry%20Handbook%20April2012.pdf>
13. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:857-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6
14. Pereira APE, Leal MC, Gama SGN, Domingues RMSM, Schilithz AOC, Bastos MH. Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. *Cad. Saúde Pública. (Rio J.)* 2014;30:S59-70. DOI: 10.1590/0102-311X00160313
15. SBP. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência; 2017. Available from: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/prevencao-da-prematuridade-uma-intervencao-da-gestao-e-da-assistencia/>
16. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_aleitamento_materno_cab23.pdf
17. Fenton TR, Griffin IJ, Hoyos A, Groh-Wargo S, Anderson D, Ehrenkranz RA, et al. Accuracy of preterm infant weight gain velocity calculations vary depending on method used and infant age at time of measurement. *Pediatr Res* 2019;85:650-4. DOI: 10.1038/s41390-019-0313-z
18. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res* 2016;79:870-9. DOI: 10.1038/pr.2016.15
19. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:24-40. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303536
20. Yadav S, Rustogi D. Small for gestational age: Growth and puberty issues. *Indian Pediatr* 2015;52:135-40. DOI: 10.1007/s13312-015-0588-z
21. Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:S23-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.015
22. Pereira-da-Silva L, Virella D. Is intrauterine growth appropriate to monitor postnatal growth of preterm neonates? *BMC Pediatr* 2014;14:1-4. DOI: 10.1186/1471-2431-14-14
23. Landau-Crangle E, Rochow N, Fenton TR, Liu K, Ali A, So HY, et al. Individualized postnatal growth trajectories for preterm infants. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2018;00:1-9. DOI: 10.1002/jpen.1138
24. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:1-7. DOI: 10.1542/peds.111.5.986
25. Nakubulwa C, Mussime V, Namiro FB, Twimwe JK, Hongella C, Nyonyintono J, et al. Delayed initiation of enteral feeds is associated with postnatal growth failure among preterm infants managed at a rural hospital in Uganda. *BMC Pediatr* 2020;20:1-9. DOI: 10.1542/peds.111.5.986
26. Hay WWJ. Optimizing nutrition of the preterm infant. *Chin J Contemp Pediatr* 2017;19:1-21. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.001



Trabajo Original

Menores valores de fuerza de prensión manual se asocian a incremento de los niveles de adiposidad y exceso de peso: un estudio transversal

Lower grip strength values are associated with increased levels of adiposity and excess weight: a cross-sectional study

Héctor Reynaldo Triana-Reina¹, Laura Elena Ortiz-Pacheco¹, Robinson Ramírez-Vélez^{2,3,4}

¹Grupo de Investigación en Ciencias Aplicadas al Ejercicio físico, el Deporte y la Salud – GICAEDS. Facultad de Cultura Física, Deporte y Recreación. Universidad Santo Tomás. Bogotá, Colombia. ²Navarrabiomed. Hospital Universitario de Navarra (HUN). Universidad Pública de Navarra (UPNA). IdiSNA. Pamplona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. ⁴Facultad de Ciencias de la Educación. Unidad Central del Valle del Cauca (UCEVA). Tuluá, Colombia

Resumen

Objetivo: la condición física —especialmente la fuerza muscular— es uno de los predictores más relevantes del estado de salud de un individuo. No obstante, son pocos los estudios que han descrito la relación del fenotipo de exceso de adiposidad con el componente muscular en escolares latinos. El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre los niveles de fuerza de prensión (FP) manual con diferentes marcadores de adiposidad. Nuestra hipótesis de trabajo fue demostrar si los menores valores de FP se asocian con un fenotipo de exceso de adiposidad en una muestra de niños y adolescentes escolarizados.

Métodos y procedimientos de investigación: estudio transversal realizado en 430 escolares (55,8 % mujeres) entre los 9 y 17,9 años, pertenecientes a 6 instituciones educativas oficiales de Bogotá, Colombia. Se midió la FP por dinamometría manual como indicador de fuerza muscular y se categorizó en tertiles (T) de fuerza, siendo el tercil (T3) la posición con mejor desempeño muscular. La relación cintura/estatura, el índice de masa corporal y los pliegues cutáneos se midieron como parámetros de adiposidad.

Resultados: la edad media de los evaluados fue $13,2 \pm 1,4$ años. Se observaron correlaciones inversas y estadísticamente significativas entre la FP ajustada al peso y los parámetros antropométricos incluidos en este estudio (rango: $r = -0,40$ a $-0,61$; $p < 0,001$). Esta misma relación se observó tras ajustar la edad como covariable en los escolares con mejor desempeño muscular (T3), independientemente del sexo.

Conclusión: basados en los resultados obtenidos en el presente trabajo, los escolares con altos niveles de FP (T3) presentaron menores niveles de adiposidad. Esto permite que los escolares con mejores valores de FP puedan contrarrestar los efectos negativos del exceso de adiposidad. La evaluación de la fuerza muscular en edades tempranas permitirá implementar programas de prevención de riesgo cardiovascular y metabólico en el futuro.

Palabras clave:

Obesidad. Fuerza muscular. Escolares. Riesgo cardiovascular.

Recibido: 21/12/2021 • Aceptado: 22/03/2022

Financiación: el proyecto "Gamificación educativa y cambio conductual frente a los hábitos de vida saludable como variación del estilo de vida y la condición física en escolares a partir de la educación física" (Proyecto GHAVISA) ha sido financiado por la Universidad Santo Tomás-FODEIN 2019, Código USTA: 1940504.

Agradecimientos: los autores envían su especial agradecimiento al Grupo Colaborador "Estrategias Distritales para la promoción de estilos de vida saludable (SDIS/SED)", de la Secretaría de Educación Distrital para la realización de este estudio.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con relación a los resultados del trabajo.

Triana-Reina HR, Ortiz-Pacheco LE, Ramírez-Vélez R. Menores valores de fuerza de prensión manual se asocian a incremento de los niveles de adiposidad y exceso de peso: un estudio transversal. Nutr Hosp 2022;39(4):752-759

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04004>

Correspondencia:

Robinson Ramírez-Vélez. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Av. de Barañain, s/n. 31008 Pamplona, España
e-mail: robin640@hotmail.com

Abstract

Objective: physical fitness (particularly the muscular strength component) is one of the most powerful markers of health. However, few studies have described the relationship of the higher adiposity phenotype with muscular strength in Latino schoolchildren. The aim of the present study was to determine the association between levels of handgrip strength (HGS) with different anthropometric markers. The central hypothesis of this study was that lower HGS values are associated with a higher adiposity phenotype in a sample of schoolchildren and adolescents.

Research methods and procedures: a cross-sectional study was carried out in 6 public schools in Bogotá, Colombia, with a final sample of 430 participants (55.8 % women) between 9 and 17.9 years of age. HGS was assessed with a grip dynamometer, and normalized as HGS per body mass (i.e., [grip strength in kg]/[body mass in kg]). Tertiles of normalized HGS were obtained separately for both sexes and high HGS was defined as higher tertile (T3). Waist-to-height ratio, body mass index, and skinfold thickness were measured as adiposity parameters.

Results: the mean (SD) age of participants was 13.2 (1.4) years. A significant inverse correlation were found between normalized HGS, waist-to-height ratio, body mass index, and skinfold thickness (range, $r = -0.40$ to -0.61 ; $p < 0.001$). Regardless of sex, participants with low HGS (below first tertile) had highest values of waist-to-height ratio, body mass index, and skinfold thickness after adjusting for age.

Conclusion: muscular strength was inversely associated with a higher adiposity phenotype. HGS could have protective potential for increased levels of adiposity excess. The evaluation of muscular fitness at an early age will allow the implementation of future cardiovascular and metabolic risk prevention programs.

Keywords:

Obesity. Muscular strength. Schoolchildren. Cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

El aumento de los depósitos de grasa a nivel central desde la infancia es un importante problema de salud pública por su asociación a un mayor riesgo de sufrir enfermedades no transmisibles en etapas posteriores de la vida. Se ha descrito que el exceso de adiposidad y el exceso de peso se sitúan entre los principales factores relacionados con el aumento de padecer patología isquémica cardíaca, accidentes cerebrovasculares, ciertos tipos de cáncer y enfermedades metabólicas (1). A nivel mundial se ha estimado que la prevalencia del exceso de peso alcanzará el 18 % en los hombres y superará el 21 % en las mujeres para el 2025, mientras que la obesidad severa superará el 6 % en los hombres y el 9 % en las mujeres. En Colombia, las cifras de la Encuesta de Situación Nutricional (ENSIN) ponen de relieve que el exceso de peso (sobrepeso + obesidad) infanto-juvenil sigue siendo un problema sin resolver. Desde el año 2000, los datos de la ENSIN han mostrado que la proporción de niños y adolescentes con exceso de peso entre los 5 y 19 años se incrementó de 2 por cada 10 a casi 2 por cada 5, mientras que tan solo 3 de cada 10 cumplen con las recomendaciones de actividad física sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

Por definición, uno de los factores que más influye en la aparición del exceso de peso y la adiposidad en los escolares es el conjunto de hábitos saludables, particularmente la relación entre los niveles de actividad física, la calidad de los alimentos ingeridos y los patrones de sueño (3). Adicionalmente, un factor íntimamente ligado al nivel de actividad física y/o ejercicio que se realiza es el estado de condición física o nivel de "fitness" que tiene un individuo. Sobre este último, la fuerza muscular (medida a través de la fuerza de prensión manual [FP] por dinamometría) se ha descrito ampliamente como indicador "proxy" para evaluar el estado y/o desempeño muscular de un individuo. Esta medición portátil, no invasiva, confiable y de bajo costo (4) se ha utilizado en varios estudios poblacionales, incluso en el ámbito escolar, por su estrecha relación con el estado nutricional y variedad de resultados de salud, incluidos los eventos cardiovasculares y no cardiovasculares adversos mayores, la calidad

de vida, las estancias hospitalarias prolongadas, la pérdida de la independencia y la función física, el deterioro cognitivo y la mortalidad por todas las causas (5,6).

En este contexto, el estudio de la fuerza y/o función muscular dentro de la prevención de diversas enfermedades viene siendo objeto de creciente atención en los últimos años (7-10). En los estudios transversales se ha descrito que los mayores niveles de exceso de peso y adiposidad central se relacionan inversamente con una menor calidad y cantidad de masa muscular magra independientemente de la ingesta nutricional (7). Entre los estudios longitudinales, Hasselstrøm y cols. (8) concluyeron que los cambios de la fuerza muscular desde la adolescencia a la edad adulta (de 15-19 a 23-27 años) se asociaban negativamente a cambios en los niveles de grasa corporal total (medida mediante pliegues cutáneos) y en la circunferencia de la cintura. En la población colombiana, autores como Gómez-Arbeláez y cols. (9) en escolares de Bucaramanga, y Ramírez-Vélez y cols. (10) en escolares de Bogotá, demostraron que el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-cadera y el porcentaje de grasa corporal (%G) se relacionan inversamente con la FP. Además, el fenotipo de baja fuerza muscular con altos niveles de adiposidad se ha observado también en niños y adolescentes con alteraciones del perfil lipídico, hipertensión y resistencia a la insulina (9). Esto sugiere que los mejores niveles de fuerza muscular podrían ser un elemento crítico para contrarrestar los efectos negativos del exceso de adiposidad, que se relacionan con distintos parámetros de la salud cardiovascular y metabólica.

Como se ha descrito, el mantenimiento del exceso de peso de la niñez a la edad adulta incrementa significativamente el riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, la investigación de las posibles relaciones entre función muscular y adiposidad podría ser un enfoque prometedor para identificar posibles factores relacionados con la obesidad infantil. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre los niveles de FP con diferentes marcadores antropométricos de adiposidad. Nuestra hipótesis de trabajo fue demostrar si los menores valores de FP podrían estar asociados al fenotipo de exceso de adiposidad en una muestra de niños y adolescentes escolarizados de Bogotá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN

Durante el 2019 se realizó el Proyecto GHAVISA (Gamificación educativa y cambio conductual frente a los hábitos de vida saludable, como variación del estilo de vida y la condición física en escolares a partir de la educación física), en articulación con la USTA–Secretaría de Educación Distrital (SED), con el propósito de identificar la variación en el estilo de vida y la condición física de los escolares de Bogotá mediante el cambio conductual frente a los hábitos de vida saludable a partir del uso de la gamificación educativa como estrategia desde la educación física, aplicado en seis instituciones educativas oficiales (Antonio García, El Porvenir, Arborizadora Baja, Nuevo Horizonte, Luis López de Mesa y Manuel Cepeda Vargas). La selección de los establecimientos fue por conveniencia, sobre la base de la cercanía de los colegios a los lugares de medición de las variables evaluadas y de la necesidad de trasladar al equipo de profesionales que realizó la intervención.

El presente trabajo es un análisis transversal y secundario del Proyecto GHAVISA, realizado en niños y adolescentes en edad escolar, de entre 9 y 17,9 años de edad. De la población universo del estudio ($n = 1200$), 430 escolares ($n = 240$ mujeres) tenían datos de valoración antropométrica y de condición física completos para el análisis. Se excluyeron los escolares con discapacidad física, sensorial o intelectual permanente; con enfermedades no transmisibles como la diabetes de tipo 1 o 2, las enfermedades cardiovasculares y autoinmunes y el cáncer diagnosticado; en estado de gestación; con abuso en el consumo de alcohol o drogas y, en general, con patologías no relacionadas directamente con la nutrición. El proyecto siguió los estándares éticos reconocidos internacionalmente en la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Santo Tomás (ID 01-2019 Bogotá, Colombia). Antes de comenzar el estudio se explicó detalladamente su objetivo y se solicitó de cada niño y/o adolescente el asentimiento informado, y de cada padre/madre o tutor/a la firma del consentimiento informado, además del permiso de las autoridades de las instituciones educativas participantes en el estudio.

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS, DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y DE LA FUERZA DE PRENSIÓN MANUAL

Se aplicaron los protocolos descritos por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK, por sus siglas en inglés) (11). El peso se midió con el mínimo de ropa, sin zapatos y en posición de pie, usando una balanza digital portátil Seca 874dr®, con precisión de 100 g (Seca, Hamburgo, Alemania). La estatura se midió empleando un tallímetro portable de pared (Seca 213®, Hamburgo, Alemania) con precisión de 0,1 cm. A partir de estas medidas se calculó el IMC y se aplicaron las recomendaciones de *Z-score* publicados por la OMS (12). Se consideró normopeso todo valor entre -1 y +1 DE,

y exceso de peso (sobrepeso + obesidad) todo valor que estuviera ubicado por encima de +1 DT (13). La circunferencia de la cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca usando una cinta métrica Lufkin® (NJ, EE. UU.) con precisión de 0,1 cm. Posteriormente se calculó el índice cintura/estatura dividiendo la circunferencia de la cintura por la estatura en centímetros.

Los pliegues cutáneos se midieron a partir de los criterios propuestos por la ISAK (11). El pliegue tricipital (TR) se midió longitudinalmente en la parte posterior del miembro superior del hemicuerpo izquierdo, en el punto medio entre el acromion y el olécranon, con la extremidad relajada y de forma paralela al eje del brazo. El pliegue subescapular (SE) se midió justo por debajo de la punta de la escápula no dominante, con un eje de 45° respecto de la columna vertebral, usando un plicómetro de pinza (Slimguide® *skinfold caliper*, NJ, EE. UU.) con precisión de 1 mm, tomando una superficie de pliegue de 6 por 11 mm de espesor. Todas las mediciones se realizaron por duplicado por el mismo observador (nutricionista con certificación ISAK), con lectura a los cuatro segundos. Con estas medidas se estimó el porcentaje de grasa (%G) a través de la ecuación de regresión propuesta por Slaughter y cols. (14) como sigue: hombres: $\%G = 1,35 (\sum TR + SE) - 0,012 (\sum TR + SE) \times 2 - 4,4$; mujeres: $\%G = 1,35 (\sum TR + SE) - 0,012 (\sum TR + SE) \times 2 - 2,4$.

La FP se valoró siguiendo el protocolo validado en la población infantil y adulta colombiana y descrito por Ramírez-Vélez y cols. (15) con la batería Fuprecol y la ENSIN-2015 (2), respectivamente. Para ello se usó un dinamómetro digital ajustable (Takei TKK® 500, Scientific Instruments Co., Ltd., Japón), con precisión de 0,1 kg y rango de 5 a 100 kg. A cada escolar se le indicó que ubicó el dinamómetro en su mano, a un costado de su cuerpo, en dirección hacia abajo, y se le pidió que ejecutara la máxima fuerza sostenida por tres segundos, realizando dos intentos alternativos con cada mano, con un período de descanso de 30 segundos. La prueba se realizó dos veces, registrándose la mejor marca de cada mano en kilos de fuerza (kgf) para el análisis estadístico. Posteriormente, el valor de la FP se ajustó según el peso corporal del escolar y se creó la variable fuerza de prensión manual normalizada: $FPn = (\text{promedio de FP en kgf} / \text{peso corporal en kg})$.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento y análisis de la información se realizó con el programa *Statistical Package for Social Science*®, versión 26 (IBM-SPSS; Chicago, IL, EE. UU.). Se efectuaron pruebas de normalidad mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov para estimar la distribución de las variables. Los valores continuos se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE) y los categóricos como frecuencias. A partir de la distribución de cada variable se utilizó la prueba de la *t* de Student para establecer las diferencias por sexos. Se estimaron las correlaciones parciales ajustadas según la edad examinando la relación entre la FPn con los indicadores de adiposidad (*Z-score* del IMC, índice cintura/

estatura y sumatoria de pliegues) y con el *Z-score* del índice de adiposidad, calculado en este estudio como equivalente a la suma de los valores tipificados de los parámetros: *Z-score* del índice cintura/estatura + *Z-score* del IMC + *Z-score* de la sumatoria de pliegues. Los valores por encima de +1 DE se consideraron como de riesgo elevado. El promedio de FP normalizado se recodificó en tertiles, siendo el tercil T1 la posición con menor valor de FPn, como se muestra en la figura 1.

Por último se usó un análisis de la covarianza (ANCOVA) ajustado según la edad para comparar los tertiles de FPn con los diferentes parámetros de adiposidad usados en este trabajo. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples al analizar las diferencias entre pares. Los análisis se realizaron de manera separada entre hombres y mujeres por la interacción encontrada entre la FPn y los parámetros de adiposidad ($p < 0,002$). El nivel de significancia estadística se fijó en un valor de $p < 0,05$.

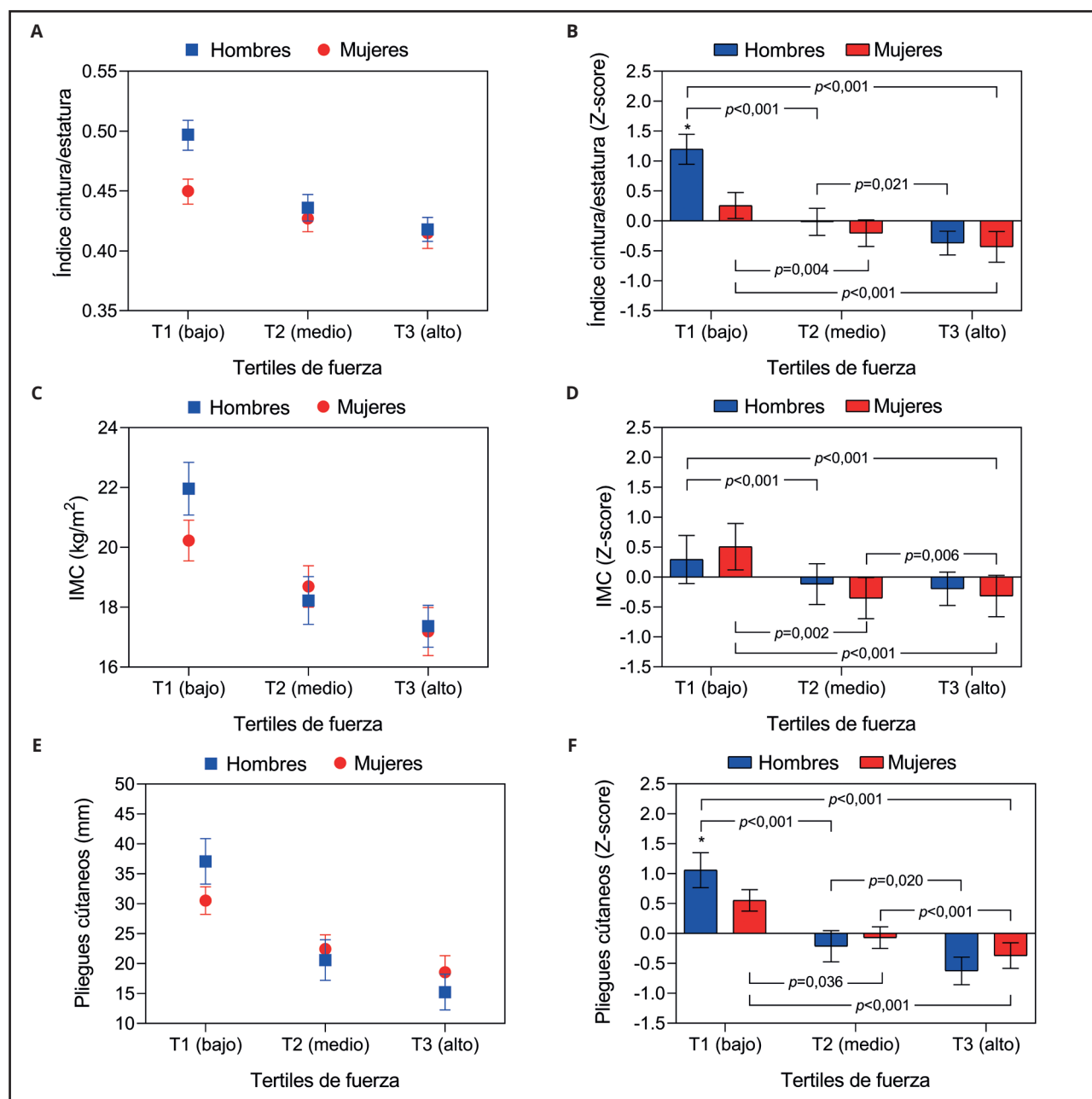


Figura 1.

Asociación entre la fuerza de prensión manual normalizada al peso (kgf/kg) por tertiles y los parámetros de adiposidad absolutos y relativos (*Z-score*) en función del sexo. Nota: la distribución de los grupos por tertiles de FPn fue: T1 = -2,8 a -0,43; T2 = -0,43 a 0,35; T3 = 0,35 a 2,67. *Diferencias por sexo, $p < 0,001$. La corrección de Bonferroni se aplicó para analizar las comparaciones múltiples. Todos los análisis se ajustaron por edad.

RESULTADOS

De los 430 sujetos incluidos en el presente subanálisis, 240 (55,8 %) eran mujeres. La edad media (con desviación estándar: $\pm$ DE) de la población fue de $13,2 \pm 1,4$ años, el IMC fue de $18,8 \pm 3,4$ kg/m², el índice cintura/estatura fue de $0,44 \pm 0,05$ y el porcentaje de masa grasa fue del $19,9 \pm 9,9$ %. Un 17,4 % de la población presentó exceso de peso según el IMC (+1 DT, sobrepeso y obesidad). Los hombres presentaron mayores valores en los parámetros de circunferencia de la cintura, índice cintura/estatura, FP y FPn ($p < 0,01$). Las demás características tuvieron un comportamiento similar y se muestran en la tabla I.

Se observaron correlaciones inversas y estadísticamente significativas entre la FP normalizada al peso corporal y los parámetros antropométricos y de composición corporal incluidos en este estudio (rango: $r = -0,40$ a $-0,61$; $p < 0,001$) (Tabla II). En las mujeres, la FPn máxima se correlacionó de manera inversa con el pliegue tricipital ($r = -0,52$; $p < 0,001$), la sumatoria de pliegues cutáneos ($r = -0,51$; $p < 0,001$) y el %G ($r = -0,53$; $p < 0,001$).

En los hombres, esta misma tendencia se observó con los parámetros índice cintura/estatura ($r = -0,61$; $p < 0,001$), circunferencia de cintura ($r = -0,54$; $p < 0,001$), IMC ($r = -0,54$; $p < 0,001$), pliegue subescapular ($r = -0,59$; $p < 0,001$), sumatoria de pliegues cutáneos ($r = -0,59$; $p < 0,001$), %G ($r = -0,61$; $p < 0,001$) *Z-score* del índice de adiposidad ($r = -0,61$; $p < 0,001$).

Para comprobar la hipótesis de si los menores valores de FP se podrían asociar a un fenotipo de adiposidad elevado en los niños y adolescentes de Bogotá, Colombia, se aplicó un análisis ANCOVA ajustado por la edad como covariable. Independientemente del sexo, los escolares con mejor FPn (tertil 3) presentaron menores valores en los parámetros de adiposidad índice cintura/estatura, *Z-score* del IMC y sumatoria de pliegues cutáneos que los escolares categorizados en el fenotipo de bajo desempeño muscular por la FPn (tertil 1) ($p < 0,001$) (Fig. 1).

La figura 2A-B muestra la distribución entre los tertiles de FPn y la frecuencia de valores por encima de +1 DT para cada parámetro de adiposidad estudiado en términos absolutos y relativos (*Z-score* del índice cintura/estatura, *Z-score* del IMC y *Z-score* de la sumatoria de pliegues) en función del sexo. En las mujeres

Tabla I. Características generales de la población escolar

Variable	Mujeres (n = 240)	Hombres (n = 190)	Valor p*
Edad (años)	13,2 $\pm$ 1,3	13,3 $\pm$ 1,4	0,331
Peso corporal (kg)	40,9 $\pm$ 10,1	42,2 $\pm$ 12,8	0,240
Estatura (m)	1,47 $\pm$ 0,09	1,48 $\pm$ 0,11	0,111
Circunferencia de cintura (cm)	63,2 $\pm$ 7,5	65,8 $\pm$ 9,9	0,002
Índice cintura/estatura	0,43 $\pm$ 0,05	0,44 $\pm$ 0,05	0,006
<i>Z-score</i> del índice de cintura/estatura	- 0,13 $\pm$ 0,86	0,17 $\pm$ 1,13	< 0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	18,8 $\pm$ 3,2	18,9 $\pm$ 3,7	0,773
<i>Z-score</i> del índice de masa corporal	- 0,3 $\pm$ 1,3	- 0,1 $\pm$ 1,1	0,089
Pliegue tricipital (mm)	13,0 $\pm$ 6,5	12,4 $\pm$ 9,2	0,424
Pliegue subescapular (mm)	11,0 $\pm$ 5,8	10,0 $\pm$ 7,6	0,136
Sumatoria de pliegues (TR + SE, mm)	24,1 $\pm$ 11,1	22,5 $\pm$ 14,9	0,200
<i>Z-score</i> de la sumatoria de pliegues (TR + SE)	0,06 $\pm$ 0,86	- 0,07 $\pm$ 1,15	0,200
Masa grasa (%)	21,0 $\pm$ 7,3	18,7 $\pm$ 12,0	0,031
<i>Z-score</i> de masa grasa	0,11 $\pm$ 0,74	- 0,12 $\pm$ 1,22	0,031
Fuerza de prensión manual (kg)	17,9 $\pm$ 4,4	19,3 $\pm$ 6,0	0,007
Fuerza de prensión manual (kgf/kg)	0,44 $\pm$ 0,08	0,47 $\pm$ 0,10	0,009
Índice <i>Z-score</i> de adiposidad	- 0,34 $\pm$ 1,89	- 0,03 $\pm$ 2,05	0,198

Datos presentados como media $\pm$ desviación estándar. *La prueba t de Student se usó para establecer las diferencias por sexo. El índice *Z-score* de adiposidad calculado en este estudio equivale a la suma de los valores tipificados de los parámetros índice cintura/estatura, *Z-score* + IMC, *Z-score* + sumatoria de pliegues, *Z-score*.

Tabla II. Correlaciones parciales entre la fuerza de prensión manual normalizada al peso (kgf/kg) y los parámetros de adiposidad por sexo y ajustados por edad

Variable	Mujeres (n = 240)	Hombres (n = 190)
Circunferencia de cintura (cm)	- 0,45*	- 0,54*
Índice cintura/estatura	- 0,42*	- 0,61*
Índice de masa corporal (kg/m ²)	- 0,47*	- 0,54*
Índice de masa corporal (Z-score)	- 0,45*	- 0,43*
Pliegue tricipital (mm)	- 0,52*	- 0,49*
Pliegue subescapular (mm)	- 0,46*	- 0,59*
Sumatoria de pliegues (TR + SE, mm)	- 0,51*	- 0,59*
Masa grasa (%)	- 0,53*	- 0,61*
Índice Z-score de adiposidad	- 0,40*	- 0,61*

* $p < 0,001$; ajustado por edad. Interpretación de la correlación: 0,00-0,30: baja; 0,31-0,50: moderada; 0,51-0,75: considerable; 0,76-1,00: muy alta.

categorizadas en el T1 (baja FPN) se observa una mayor proporción de participantes con 2 y 3 indicadores por encima de +1 DT que entre los ubicados en la categoría de mejor desempeño muscular (T3) (25 % vs. 12,4 %, $p < 0,001$) (Fig. 2A). En el colectivo de hombres (Fig. 2B), este análisis mostró valores del 44,9 % para el fenotipo de bajo desempeño muscular (T1) frente a un 1,4 % (T3 alto) de FPN ($p < 0,001$).

Por último, observamos que los escolares con altos niveles de fuerza muscular (T3) presentaron menores valores en la Z-score del índice de adiposidad calculado para este estudio en comparación con los escolares agrupados en el T1 ($p < 0,001$) (Fig. 2C).

DISCUSIÓN

Los resultados más relevantes del presente estudio muestran que los mayores valores de FP ajustados al peso corporal del escolar participante se relacionan inversamente con un fenotipo más favorable de adiposidad. Esto podría sugerir que una mejor capacidad muscular podría contrarrestar los efectos negativos de la grasa en exceso en la población estudiada. Así pues, las intervenciones orientadas a la mejora de la condición física y la ingesta calórica podrían resultar de enorme interés social, económico y sanitario en la población de escolares de Bogotá (Colombia).

El estudio mostró cómo el 17,4 % de los alumnos evaluados padecían exceso de peso (sobrepeso + obesidad). Este hallazgo es cercano al observado en una población colombiana por la ENSIN-2015 (24,4 %) (2) y al reportado por Ramírez-Vélez y

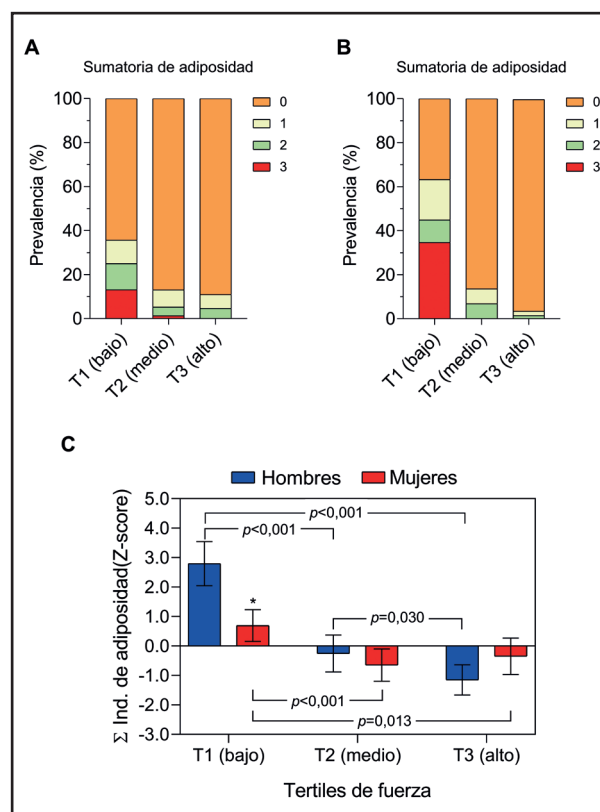


Figura 2.

Relación entre la fuerza de prensión manual normalizada al peso (kgf/kg) por tertiles con presencia de valores por encima de +1 DT y la sumatoria de índices de adiposidad según el sexo. Nota: la distribución de los grupos por tertiles de FPN fue: T1 = T1 = -2,8 a -0,43; T2 = -0,43 a 0,35; T3 = 0,35 a 2,67. A: mujeres; B: hombres; C: el índice Z-score de adiposidad calculado en este estudio equivale a la suma de los valores tipificados de los parámetros índice cintura/estatura, Z-score + IMC, Z-score + sumatoria de pliegues, Z-score. *Diferencias por sexo, $p < 0,001$.

cols. (16) en el estudio Fuprecol en 1922 escolares de Bogotá (23,8 %) de ambos sexos. El exceso de peso en las edades tempranas se asocia a una mayor probabilidad de ser un adulto obeso, especialmente si persiste hasta la adolescencia, y los entornos familiares y sociales obesogénicos favorecen esta tendencia (17). Estos datos sugieren que es importante promocionar la actividad física y la mejora de la condición física como herramientas de prevención del sobrepeso y la obesidad infantiles.

De otro lado, se ha confirmado que el desequilibrio del tejido adiposo/músculo predice la ocurrencia de situaciones que pueden afectar a la salud cardiometabólica en la vida adulta (18,19). En el presente estudio, la capacidad muscular representada por la FP normalizada al peso corporal presentó una moderada correlación inversa con los parámetros de adiposidad índice cintura/estatura, Z-score del IMC y sumatoria de pliegues cutáneos, y con la Z-score del índice de adiposidad ($p < 0,001$). Los escolares ubicados en el T1 (baja FPN) presentaron mayor una prevalencia de indicadores de adiposidad estudiados frente a los agrupados en el de mejor FPN (T3) ($p < 0,001$), como

ya se había constatado en estudios anteriores (8,9). En el estudio de Burns & Brusseau, de 2017, con 320 niños hispanos de ambos sexos, de $10,1 \pm 1,1$ años de edad, se reportó que los niveles más altos de fuerza muscular y de resistencia aeróbica se relacionaban con una menor frecuencia de índices de adiposidad (20). Esta misma tendencia fue descrita también por Rodríguez y cols. (21) en 2015 en niños y adolescentes colombianos de ambos sexos ($13,0 \pm 2,6$ años). Estos autores informaron que los mayores valores en la FP se relacionaban con menores valores de IMC, %G y circunferencia de cintura. Asimismo, los hallazgos de las cohortes AVENA (22), HELENA (23) y EYHS (24) mostraron que los adolescentes con sobrepeso y con mayores niveles de fuerza muscular (T3) tenían menores niveles de masa grasa (sumatoria de 6 pliegues) que el grupo de adolescentes con sobrepeso y con menores niveles de fuerza muscular (T1).

Este hallazgo es relevante pues se ha descrito que el desequilibrio en la relación grasa/músculo promueve la síntesis de citoquinas proinflamatorias como son la interleuquina-6, la proteína C-reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa (25). En esta línea, Pillon y cols. (26) informaron de que el incremento de las citoquinas proinflamatorias se relaciona positivamente con el incremento de la masa grasa y negativamente con la masa muscular, mecanismos biológicos asociados con el desarrollo de resistencia a la insulina y un síndrome metabólico. En la población infantil se ha descrito también que un estado inflamatorio de bajo grado está estrechamente asociado a la resistencia a la insulina, los lípidos alterados y la pérdida de la masa/fuerza muscular (27). De manera similar, otros autores han informado de una asociación independiente entre la fuerza muscular y los estados de resistencia a la insulina (28), y con una elevación de las concentraciones de proteínas proinflamatorias en la sangre: proteína C-reactiva (29) y prealbúmina (30).

Los hallazgos encontrados en este estudio pueden apoyar la necesidad de realizar intervenciones en la población escolar para disminuir las comorbilidades asociadas al exceso de adiposidad y los menores valores de fuerza muscular. Se debe tomar en cuenta que el desarrollo de la fuerza durante la etapa escolar es de suma importancia para una adecuada salud cognitiva y metabólica, permitiendo al infante o adolescente conservar un adecuado estado de peso corporal y de composición corporal. Así pues, estos resultados refuerzan la idea de que la condición física muscular puede desempeñar un papel importante en la predicción del fenotipo obeso incluso desde las primeras etapas de la vida.

LIMITACIONES

El diseño transversal y la falta de una evaluación objetiva de la actividad física, los comportamientos sedentarios y los patrones nutricionales son limitaciones de este estudio que será preciso tener en cuenta en estudios futuros. El muestreo no probabilístico supone otra limitación para generalizar los resultados a la población del estudio, por lo que los resultados obtenidos

deben extrapolarse con cautela en otros entornos escolares de Colombia. Otra limitación fue la manera de estimar la adiposidad excesiva mediante los pliegues cutáneos, por lo que está sujeta a sesgo en los resultados obtenidos. Sin embargo, mientras no se desarrollen ecuaciones con una precisión más alta en las poblaciones latinas, utilizar la suma de los pliegues o la ecuación de Slaughter y cols. (14) sería una propuesta recomendable, a pesar de que previamente se describió que dicha estimación subestima el componente grasa en la población latina. Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si un aumento de la fuerza muscular en los escolares con exceso de adiposidad puede prevenir el paso a un estado de alteración metabólica o fomentar lo contrario, tal y como se ha descrito con el fenotipo del obeso metabólicamente sano.

CONCLUSIONES

En síntesis, los resultados de este trabajo muestran que el exceso de peso constituye un problema en la población infantil-juvenil estudiada y sugieren que los efectos negativos de la adiposidad pueden contrarrestarse mediante una adecuada capacidad muscular. Consideramos que la promoción regular de actividades que estimulen la fuerza muscular podría aplicarse como estrategia de prevención del riesgo cardiometabólico temprano en los infantes con exceso de peso. Se pone de manifiesto la importancia de crear planes de intervención centrados en la mejora de la condición física.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390(10113):2627-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
2. Ministerio de Salud y Protección Social. ENSIN. Encuesta Nacional de la situación nutricional 2015; [citado 2021 Junio 5]2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/presentacion-lanzamiento-ensin-2015.pdf>
3. Salazar L, Politi N, Díaz L, Estrada K. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y factores de riesgo en una cohorte de escolares en Bogotá, Colombia. *Pediatr* 2020;53(1):5-13. DOI: 10.14295/rp.v53i1.149
4. McGrath R. Maximal Handgrip Strength Alone Could Be an Incomplete Measure of Muscle Function. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(4):882-3. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.01.062
5. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ* 2018;361:k1651. DOI: 10.1136/bmj.k1651
6. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Peterson MD, Lobelo F, Cavero-Redondo I, Correa-Bautista JE, et al. Handgrip and knee extension strength as predictors of cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28(8):1852-8. DOI: 10.1111/sms.13206
7. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(1):1-11. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803774
8. Hasselstrøm H, Hansen SE, Froberg K, Andersen LB. Physical fitness and physical activity during adolescence as predictors of cardiovascular disease risk in young adulthood. *Danish Youth and Sports Study. An eight-year follow-up study. Int J Sports Med*. 2002;23(Suppl 1):S27-31. DOI: 10.1055/s-2002-28458

9. Gomez-Arbelaes D, Cohen DD, Camacho PA, Rincón-Romero K, Hormiga C, Rey JJ, et al. Asociación entre obesidad y baja capacidad muscular y función cardio-respiratoria y factores de riesgo cardio-metabólico en niños colombianos. *Trauma* 2013;24:17-23.
10. Correa-Rodríguez M, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Castellanos-Vega RDP, Arias-Coronel F, González-Ruiz K, et al. Association of Muscular Fitness and Body Fatness with Cardiometabolic Risk Factors: The FUPRECOL Study. *Nutrients* 2018;10(11):1742. DOI: 10.3390/nu10111742
11. Esparza-Ros F, Vaquero-Cristóbal R, Marfell-Jones M. International Protocol for Anthropometric Measures. UCAM Catholic University of Murcia., Murcia, España; 2019.
12. World Health Organization (WHO). WHO 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. Ginebra; 2006.
13. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cutoffs should we use? *Int J Pediatr Obes* 2010;5(6):458-60. DOI: 10.3109/17477161003615583
14. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60:709-23.
15. Ramírez-Vélez R, Rodrigues-Bezerra D, Correa-Bautista JE, Izquierdo M, Lobelo F. Reliability of Health-Related Physical Fitness Tests among Colombian Children and Adolescents: The FUPRECOL Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140875. DOI: 10.1371/journal.pone.0140875
16. Ramírez-Vélez R, Anzola A, Martínez-Torres J, Vivas A, Tordecilla-Sanders A, Prieto-Benavides D, et al. Metabolic Syndrome and Associated Factors in a Population-Based Sample of Schoolchildren in Colombia: The FUPRECOL Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14(9):455-62. DOI: 10.1089/met.2016.0058
17. Zhang T, Whelton PK, Xi B, Krousel-Wood M, Bazzano L, He J, et al. Rate of change in body mass index at different ages during childhood and adult obesity risk. *Pediatr Obes* 2019;14(7):e12513. DOI: 10.1111/ijpo.12513
18. Fraser BJ, Blizzard L, Cleland V, Schmidt MD, Smith KJ, Gall SL, et al. Factors Associated with Persistently High Muscular Power from Childhood to Adulthood. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52(1):49-55. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002108
19. Fraser BJ, Blizzard L, Schmidt MD, Dwyer T, Venn AJ, Magnusson CG. The association between muscular power from childhood to adulthood and adult measures of glucose homeostasis. *Scand J Med Sci Sports* 2019;29(12):1909-16. DOI: 10.1111/sms.13529
20. Burns RD, Brusseau TA. Muscular strength and endurance and cardio-metabolic health in disadvantaged Hispanic children from the U.S. *Prev Med Rep* 2017;5:21-6. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.11.004
21. Rodríguez FJ, Gualteros JA, Torres JA, Umbarila LM, Ramírez-Vélez R. Asociación entre el desempeño muscular y el bienestar físico en niños y adolescentes de Bogotá, Colombia. *Nutr Hosp* 2015;32(4):1559-66. DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9310
22. Moliner-Urdiales D, Ruiz JR, Ortega FB, Jiménez-Pavón D, Vicente-Rodríguez G, Rey-López JP et al. Secular trends in health-related physical fitness in Spanish adolescents: the AVENA and HELENA studies. *J Sci Med Sport* 2010;13:584-8. DOI: 10.1016/j.jsams.2010.03.004
23. Jiménez-Pavón D, Ortega FB, Valtueña J, Castro-Piñero J, Gómez-Martínez S, Zaccaria M, et al. Muscular strength and markers of insulin resistance in European adolescents: the HELENA Study. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(7):2455-65. DOI: 10.1007/s00421-011-2216-5
24. Ridgway CL, Brage S, Anderssen S, Sardinha LB, Andersen LB, Ekelund U. Fat-free mass mediates the association between birth weight and aerobic fitness in youth. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(2-2):e590-6. DOI: 10.3109/17477166.2010.526225
25. Ito S, Nakashima H, Ando K, Kobayashi K, Machino M, Seki T, et al. Association between Low Muscle Mass and Inflammatory Cytokines. *Biomed Res Int* 2021;2021:5572742. DOI: 10.1155/2021/5572742
26. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(5):E453-65. DOI: 10.1152/ajpendo.00553.2012
27. Ruiz JR, Rizzo NS, Ortega FB, Loit HM, Veidebaum T, Sjörström M. Markers of insulin resistance are associated with fatness and fitness in school-aged children: the European Youth Heart Study. *Diabetologia* 2007;50(7):1401-8. DOI: 10.1007/s00125-007-0678-0
28. Benson AC, Torode ME, Singh MA. Muscular strength and cardiorespiratory fitness is associated with higher insulin sensitivity in children and adolescents. *Internat J Pediatr Obes* 2006;1:222-31. DOI: 10.1080/17477160600962864
29. Agostinis-Sobrinho CA, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Moreira C, Lopes L, Oliveira-Santos J, et al. Low-grade inflammation and muscular fitness on insulin resistance in adolescents: Results from LabMed Physical Activity Study. *Pediatr Diabetes* 2018;19(3):429-35. DOI: 10.1111/pedi.12607
30. Ruiz JR, Ortega FB, Wärnberg J, Moreno LA, Carrero JJ, Gonzalez-Gross M, et al. Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: The Avena study. *Archiv Pediat Adolesc Med* 2008;162:462-8. DOI: 10.1001/archpedi.162.5.462
31. González-Ruiz K, Medrano M, Correa-Bautista JE, García-Hermoso A, Prieto-Benavides DH, Tordecilla-Sanders A, et al. Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis, Slaughter Skinfold-Thickness Equations, and Dual-Energy X-ray Absorptiometry for Estimating Body Fat Percentage in Colombian Children and Adolescents with Excess of Adiposity. *Nutrients* 2018;10(8):1086. DOI: 10.3390/nu10081086



Trabajo Original

Control de carbohidratos en los medicamentos antiepilépticos para niños con dieta cetogénica

Controlling carbohydrate content in antiepileptic medications for children on a ketogenic diet

Silvia Martín Prado¹, Maite Pozas del Río¹, Elvira Cañedo Villarroya², Consuelo Pedrón Giner²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria y ²Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen

Introducción: los pacientes que siguen una dieta cetogénica para el control de las crisis epilépticas deben llevar a cabo un estricto control de los hidratos de carbono procedentes tanto de los alimentos que consumen como de los medicamentos que tienen pautados. Tanto en la instauración de la dieta cetogénica como cuando el médico prescribe un medicamento nuevo es necesario el ajuste de la medicación a las formas farmacéuticas más adecuadas, de forma que se minimice el aporte de excipientes en forma de hidratos de carbono de los medicamentos.

Objetivos: el objetivo que planteamos en el presente trabajo fue elaborar un listado de medicamentos antiepilépticos de utilización habitual en neurología pediátrica que incluyera información sobre su contenido calórico en forma de hidratos de carbono para la administración a pacientes con dieta cetogénica.

Métodos: en cada medicamento incluido en el listado se revisó el contenido en excipientes considerados hidratos de carbono y derivados que pudieran influir en la cetosis del paciente. Se calculó el contenido calórico procedente de los hidratos de carbono y polioles de cada medicamento.

Resultados: elaboración de una tabla para consulta del contenido calórico de distintos medicamentos antiepilépticos utilizados en neurología pediátrica para pacientes con dieta cetogénica.

Conclusiones: la tabla publicada pretende ser una herramienta útil que permita la consulta del contenido calórico de distintos medicamentos antiepilépticos y la selección del medicamento idóneo que menos afecte a la dieta cetogénica. Con el contenido calórico en carbohidratos de las medicaciones pautadas se podrán realizar los ajustes necesarios en la dieta para mantener la cetosis necesaria.

Palabras clave:

Antiepiléptico.
Carbohidratos. Dieta
cetogénica. Epilepsia.
Excipientes. Medicamentos.

Abstract

Introduction: patients who follow a ketogenic diet for the control of epileptic seizures must carry out a strict control of carbohydrates from the foods they eat and the medicines they are prescribed. In the initiation of a ketogenic diet and when a doctor prescribes a new medication, it is necessary to select the most appropriate pharmaceutical form so that the supply of excipients in the form of carbohydrates from the drugs is minimized.

Objectives: the goal of the present paper was to compile a list of carbohydrate and caloric contents in antiepileptic drugs commonly used in pediatric neurology.

Methods: in each medication included in the list, the content of excipients considered carbohydrates and derivatives that could influence the patient's ketosis was reviewed. The caloric content from carbohydrates and polyols in each medication was calculated.

Results: the table provides the total carbohydrate and caloric content for antiepileptic medications in pediatric patients consuming the ketogenic diet.

Conclusions: this table is intended to be a useful tool to help clinicians select a pharmaceutical form that is less likely to affect the ketogenic diet. Additionally, knowing the carbohydrate content of a new medication will allow adjustment of the diet to maintain ketosis.

Keywords:

Antiepileptic.
Carbohydrates. Drugs.
Epilepsy. Excipients.
Ketogenic diet.

Recibido: 12/01/2022 • Aceptado: 16/03/20221

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Martín Prado S, Pozas del Río M, Cañedo Villarroya E, Pedrón Giner C. Control de carbohidratos en los medicamentos antiepilépticos para niños con dieta cetogénica. Nutr Hosp 2022;39(4):760-777

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04036>

Correspondencia:

Silvia Martín Prado. Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda.
Menéndez Pelayo, n.º 65. Madrid 28009
e-mail: smartinp@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La dieta cetogénica (DC) (1) es un tipo de dieta utilizada como tratamiento no farmacológico en el manejo de la epilepsia refractaria. Consiste en una dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono (HdC) (2), diseñada para imitar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que este ejerce en el control de las crisis epilépticas.

Esta alternativa al ayuno como tratamiento de la epilepsia fue propuesta por primera vez en 1921 por Wilder. La aparición de los fármacos antiepilépticos, la dificultad de mantener la DC por los pacientes y los efectos irregulares de la DC ocasionaron que cayera en desuso. Sin embargo, en los últimos veinte años ha resurgido a medida que se han ido publicando estudios sobre su eficacia y seguridad en pacientes adultos y niños con epilepsia refractaria. En dichos estudios se evidencia que, en torno a un 50-60 % de los pacientes tratados con DC experimentan una reducción de sus crisis al menos en un 50 % (1-5). Un 30 % de los pacientes consiguen una reducción del 90 % de las crisis 6 meses después de haber iniciado la DC (6).

No se conoce cuál es el mecanismo de acción por el que la DC ejerce su efecto anticonvulsivante. Se han propuesto diversos cambios metabólicos ligados a la disminución de la glucosa y el aumento de los niveles de ácidos grasos y de las reservas bionenergéticas, destacando el efecto que la cetosis ejerce en el metabolismo cerebral al aumentar el paso de cuerpos cetónicos de la sangre al cerebro a través de la barrera hematoencefálica y, con ellos, el efecto antiepiléptico (7).

Existen distintos tipos de DC, desde las clásicas hasta las menos restrictivas como es la de Atkins modificada. En todas ellas se controla el aporte de HdC, en especial los de alta biodisponibilidad. En las DC llamadas clásicas, el 87-90 % de la energía procede de la grasa de los alimentos, pudiendo variar su relación con el contenido en HdC y proteínas. La ratio 3:1 o 4:1 indica que por cada 3 o 4 gramos de grasa se administra 1 gramo de carbohidratos y proteínas. La DC clásica está indicada en los niños menores de 2 años, en aquellos con soporte enteral y en la epilepsia mioclónica astática. En los mayores podría comenzarse con una dieta de Atkins modificada. Posteriormente, y en función de la evolución, puede modificarse el tipo de DC aplicado (8).

Debido a que los pacientes que siguen una DC requieren a menudo medicación, tanto para tratar su enfermedad como para evitar el déficit de nutrientes específicos, es necesario llevar a cabo un estricto control de la ingesta de los HdC presentes en los medicamentos. Los HdC en forma de azúcares y polioles son excipientes habitualmente utilizados por la industria farmacéutica como diluyentes y estabilizantes, además de por su capacidad edulcorante. Su presencia es importante en las formas farmacéuticas destinadas a la población pediátrica. Por ello, en los niños con epilepsia refractaria que siguen una DC es esencial controlar la cantidad de HdC que aportan los medicamentos que toman e intentar reducirlos al máximo (9,10).

La cantidad de HdC aportada por las distintas formas farmacéuticas es muy variable. En general, las presentaciones orales líquidas y en sobres son las de mayor contenido, por lo que en

pacientes con DC se recomienda utilizar, en la medida de lo posible, comprimidos o cápsulas. Estas formas farmacéuticas en ocasiones tampoco son adecuadas, sobre todo en el caso de pacientes portadores de sonda, niños incapaces de deglutir estas presentaciones sólidas o cuando la dosis pautada no se adapta a la presentación del medicamento comercializado. Por ello, la selección de la forma farmacéutica es un punto clave en el que hay que tener en cuenta factores relacionados con el medicamento y el paciente para conseguir la cantidad mínima de HdC aportados por la medicación, a la vez que una dosificación y administración adecuadas (11).

Una ingesta de HdC por encima de lo recomendado puede hacer que la DC no tenga eficacia debido a la no consecución de la cetosis o a la pérdida de esta. Por ejemplo, un paciente de 2 años y 10 kg de peso que sigue una DC de tipo 3:1 en la que es necesario aportar 800 kcal diarias. La ingesta diaria total de carbohidratos con la DC estaría limitada a 6-12 g (24-48 kcal). Inicia tratamiento con Dalsy® 20 mg/ml (ibuprofeno), 3,5 ml cada 6 horas, que aporta 44,8 kcal en forma de HdC. Únicamente con la administración de Dalsy se le aporta al paciente la totalidad de HdC diarios calculados para seguir la DC. Será necesario ajustar el aporte de HdC de la alimentación al efectuar la introducción de este medicamento para evitar la pérdida de cetosis.

Por todo ello, en el momento de la instauración de la DC, y si se introduce medicación nueva, es fundamental el ajuste de los medicamentos que está tomando el paciente a las formas farmacéuticas más adecuadas, de manera que se minimice el aporte de excipientes en forma de HdC y se conozca su contenido calórico total para realizar los ajustes oportunos en la composición de la dieta. Además, los pacientes y sus familias tendrán que recibir formación sobre la DC, sobre cómo la administración de determinados medicamentos puede influir en ella y sobre la necesidad de comprobar cualquier nueva medicación en este aspecto (12).

Hasta la fecha, diferentes autores en EE. UU. y Canadá han publicado tablas que presentan listados de medicamentos y su contenido calórico para ayudar a los profesionales de la salud que tratan a pacientes con DC a seleccionar los mejores medicamentos. Ya que no se encuentran trabajos de este tipo con medicamentos comercializados en España, el presente trabajo tuvo como objetivo elaborar un listado de medicamentos antiepilépticos de utilización habitual en neurología pediátrica que incluyera información sobre el contenido calórico en forma de HdC para su administración a pacientes con DC. Además, se revisaría el listado de excipientes contraindicados en los medicamentos de pacientes con DC y su aporte calórico necesario para el ajuste dietético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero y abril de 2020 se elaboró un listado de todos los medicamentos antiepilépticos disponibles en el mercado español y de aquellos medicamentos antiepilépticos importados como extranjeros de utilización habitual en el área de neurología pediátrica.

ca. Se confeccionó un listado de fórmulas magistrales en solución o suspensión para el tratamiento de la epilepsia y su composición.

En cada medicamento incluido en el listado se revisó el contenido de excipientes considerados HdC y derivados que pudieran influir en la cetosis del paciente. Para ello se consultó la ficha técnica del medicamento obtenida a través del portal del Centro de Información de medicamentos de uso humano de la Agencia Española del Medicamento. En el caso de los medicamentos extranjeros, la ficha técnica se obtuvo a través de la aplicación informática de Acceso a Medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento. En el caso de las fórmulas magistrales se revisó la composición de cada una de las fórmulas, incluyendo las materias primas y vehículos necesarios para su elaboración.

Los excipientes considerados para el cálculo del contenido calórico fueron los siguientes:

- HdC: sacarosa, almidón, maltodextrina, lactosa, glucosa, galactosa, epilactosa, tagatosa y fructosa. El glicerol, aunque no pertenezca a este grupo, se incorpora al metabolismo de los azúcares por lo que, a efectos de cálculo del contenido calórico, se considera que aporta la misma cantidad de calorías que los HdC. La celulosa y derivados, al no ser digeribles, se considera que no aportan calorías.
- Polialcoholes: sorbitol y sus derivados, manitol, maltitol, isomaltitol, xilitol e isomalt. Aunque los polialcoholes se consideran “edulcorantes acalóricos”, realmente no lo son. Se han tenido en cuenta en el cómputo total de la energía procedente de los HdC (estructuralmente, los HdC son polialcoholes).
- Etanol.
- Ácido ascórbico y ácido cítrico.

Para el cálculo del contenido calórico procedente de los HdC y los polioles se emplearon los factores de conversión obtenidos del Reglamento (UE) No 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 (13), por el que se regula el etiquetado nutricional de los productos alimentarios.

- HdC (salvo polialcoholes): 4 kcal/g.
- Polialcoholes: 2,4 kcal/g.
- Alcohol etílico (etanol): 7 kcal/g.

Esta información se completó con la revisión publicada por la Charlie Foundation for Ketogenic Therapies (14). En la tabla I de resultados se muestra el listado de excipientes a evitar en los pacientes que siguen una DC y el contenido calórico aportado por cada uno de ellos.

Para obtener la cantidad exacta de cada excipiente HdC o derivado en el medicamento, si este no figuraba en la ficha técnica, fue necesario contactar vía telefónica o vía correo electrónico con el laboratorio fabricante. Los laboratorios fueron informados de la utilización de esta información para el empleo de los medicamentos en pacientes que recibiesen DC. En total se contactó con 97 laboratorios para solicitar esta información.

Los excipientes sacarina, ciclamato y sucralosa no se tuvieron en cuenta a la hora de calcular el contenido calórico en forma de HdC ya que tienen un poder edulcorante 300 a 400 veces superior al de la sacarosa, lo que hace que se utilicen en cantidades tan pequeñas que las hacen despreciables a la hora de conside-

Tabla I. Excipientes a evitar en pacientes con DC y aporte calórico de cada excipiente

Excipientes	Aporte calórico
Sacarosa, dextrosa, lactosa, glucosa, galactosa, epilactosa, tagatosa, fructosa, maltodextrina	4 kcal/g
Almidón y derivados	4 kcal/g
Alcohol etílico (etanol)	7 kcal/g
Glicerol/glicerina	4 kcal/g
Propilenglicol	4 kcal/g
Sorbitol, maltitol, xilitol	2,4 kcal/g
Ácido ascórbico	4 kcal/g
Ácido cítrico	4 kcal/g
Manitol	1,6 kcal/g
Isomalt o isomaltitol	2 kcal/g

rar su contenido calórico. Los aromas tampoco se contemplaron por dos razones: la pequeña cantidad en la que se incluyen en los medicamentos y la dificultad para que los laboratorios informaran sobre la composición exacta de estos aromas, ya que muchas veces la producción de los mismos la realizan empresas externas al laboratorio que comercializa el medicamento.

RESULTADOS

La tabla I informa de los excipientes a evitar en los pacientes con DC y el aporte calórico de cada uno de ellos.

La tabla II informa del contenido calórico en forma de HdC de 400 especialidades farmacéuticas para el tratamiento antiepiléptico de uso habitual en neurología pediátrica. Los medicamentos han sido ordenados por orden alfabético de principio activo. En el caso de las presentaciones en solución o suspensión oral, el contenido calórico está expresado en kcal en forma de HdC por ml de solución. En el caso de las presentaciones intravenosas, el contenido calórico está expresado en kcal en forma de HdC por ampolla o vial. En la última columna de la tabla figuran los excipientes que se tuvieron en cuenta para el cálculo del contenido calórico en forma de HdC de cada medicamento.

En la tabla III figura un listado de las fórmulas magistrales en solución utilizadas para el tratamiento antiepiléptico de pacientes pediátricos y el contenido calórico en kcal en forma de HdC por ml de cada una de ellas. Sobre esta tabla III hay que tener en cuenta que la elección del vehículo a utilizar en la elaboración de la fórmula, las materias primas y la concentración de la fórmula magistral van a determinar su aporte calórico en forma de HdC.

Tabla II. Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Cannabidiol	EPIDIOLEX 100 mg/ml, solución oral	GW Pharmaceuticals	0,553	Alcohol etílico
Carbamazepina	TEGRETOL 200 mg, comprimidos	Novartis Farmacéutica	0	
Carbamazepina	TEGRETOL 400 mg, comprimidos	Novartis Farmacéutica	0	
Carbamazepina	CARBAMAZEPINA NORMON 200 mg, comprimidos	Normon	0,03	Almidón
Carbamazepina	CARBAMAZEPINA NORMON 400 mg, comprimidos	Normon	0,06	Almidón
Clobazam	NOIAFREN 10 mg, comprimidos	Sanofi Aventis	0,424	Almidón, lactosa
Clobazam	NOIAFREN 20 mg, comprimidos	Sanofi Aventis	0,54	Almidón, lactosa
Clonazepam	RIVOTRIL 0,5 mg, comprimidos	Roche Farma	0,595	Almidón, lactosa
Clonazepam	RIVOTRIL 2 mg, comprimidos	Roche Farma	0,566	Almidón, lactosa
Clonazepam	RIVOTRIL 1 mg/1 ml, concentrado para solución inyectable, ampolla	Roche Farma	4,325	Alcohol etílico, propilenglicol
Clonazepam	RIVOTRIL gotas 2,5 mg/ml	Roche Farma	4,066	Propilenglicol
Eslicarbazepina	ZEBINIX 800 mg comprimidos	Bial	0	
Eslicarbazepina	ZEBINIX 200 mg, comprimidos	Bial	0	
Eslicarbazepina	ZEBINIX 50 mg/ml, suspensión oral	Bial	0,006	Maltodextrina, propilenglicol
Estiripentol	DIACOMIT 250 mg, sobres en polvo para suspensión oral	Biocodex	2	Almidón, glucosa, sorbitol
Estiripentol	DIACOMIT 500 mg, sobres en polvo para suspensión oral	Biocodex	4	Almidón, glucosa, sorbitol
Estiripentol	DIACOMIT 250 mg, cápsulas	Biocodex	0,012	Almidón
Estiripentol	DIACOMIT 500 mg, cápsulas	Biocodex	0,024	Almidón
Etosuximida	ETOSUXIMIDA FAES 250 mg, cápsulas duras	Faes Farma S.A.	0	
Etosuximida	ZARONTIN 250 mg/5 ml, jarabe	Pfizer	2,9	Cítrico/citrato, glicerol, glucosa, sacarosa
Fenitoína sódica	FENITOÍNA ACCORD 50 mg/ml, ampolla DE 5 ml, solución inyectable	Accord Healthcare	11,13	Alcohol etílico, oropilenglicol
Fenitoína sódica	SINERGINA 100 mg, comprimidos	Faes Farma S.A.	0	
Fenitoína sódica	FENITOÍNA Altan 100 mg, 50 mg/ml, solución inyectable	Altan	4,43	Alcohol etílico, propilenglicol
Fenitoína sódica	FENITOÍNA Altan 250 mg, 50 mg/ml, solución inyectable	Altan	11,137	Alcohol etílico, propilenglicol
Fenitoína sódica	EPANUTIN 100 mg, cápsulas	Pfizer	0,385	Lactosa
Fenitoína sódica	EPANUTIN 30 mg/5 ml, solución oral	Pfizer	1,174	Alcohol etílico, cítrico, sacarosa, glicerol
Fenitoína sódica	Fenitoína Rubio 250 mg, ampolla 5 ml	Rubio	11,01	Alcohol etílico, propilenglicol
Fenitoína sódica	FENITOÍNA RUBIO 100 mg, ampolla 2 ml	Rubio	4,4	Alcohol etílico, propilenglicol
Fenobarbital	LUMINAL 100 mg, comprimidos	Kern Pharma	0,366	Almidón
Fenobarbital	LUMINAL 200 mg, solución inyectable, ampolla 1 ml	Kern Pharma	3,381	Alcohol etílico, propilenglicol

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Fenobarbital	LUMINALETAS 15 mg, comprimidos	Kern Pharma	0,185	Almidón, lactosa
Fenobarbital	GARDENAL 50 mg, comprimidos	Sanofi Aventis	0,148	Almidón de trigo, dextrina
Gabapentina	GABAPENTINA ALMUS 300 mg, cápsulas duras	Almus Farmacéutica	0,332	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA ALMUS 400 mg, cápsulas duras	Almus Farmacéutica	0,442	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA ALMUS 600 mg, comprimidos recubiertos	Almus Farmacéutica	0	
Gabapentina	GABAPENTINA ALMUS 800 mg, comprimidos recubiertos	Almus Farmacéutica	0	
Gabapentina	GABAPENTINA ALTER 300 mg, cápsulas duras	Alter	0,348	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA ALTER 400 mg, cápsulas duras	Alter	0,464	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA ALTER 600 mg, comprimidos recubiertos	Alter	0,122	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA ALTER 800 mg, comprimidos recubiertos	Alter	0,162	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA ARISTO 300 mg, cápsulas duras	Aristo	0,32	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA ARISTO 400 mg, cápsulas duras	Aristo	0,426	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA AUROBINDO 100 mg, cápsulas duras	Aurobindo	0,096	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROBINDO 300 mg, cápsulas duras	Aurobindo	0,288	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROBINDO 400 mg, cápsulas duras	Aurobindo	0,384	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROBINDO 600 mg, comprimidos recubiertos	Aurobindo	0,182	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROBINDO 800 mg, comprimidos recubiertos	Aurobindo	0,242	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROVITAS 300 mg, cápsulas duras	Aurovitas	0,288	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROVITAS 400 mg, cápsulas duras	Aurovitas	0,384	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROVITAS 600 mg, comprimidos recubiertos	Aurovitas	0,181	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA AUROVITAS 800 mg, comprimidos recubiertos	Aurovitas	0,242	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA CINFA 300 mg, cápsulas duras	Cinfa	0,348	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA CINFA 400 mg, cápsulas duras	Cinfa	0,464	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA CINFA 600 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0,256	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA CINFA 800 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0,341	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA KERN PHARMA 300 mg, cápsulas duras	Kern Pharma	0,348	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA KERN PHARMA 400 mg, cápsulas duras	Kern Pharma	0,464	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA KERN PHARMA 600 mg, comprimidos recubiertos	Kern Pharma	0	
Gabapentina	GABAPENTINA KERN PHARMA 800 mg, comprimidos recubiertos	Kern Pharma	0	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Gabapentina	GABAPENTINA KORHISPANIA 300 mg, cápsulas duras	Korhispania	0,322	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA KORHISPANIA 400 mg, cápsulas duras	Korhispania	0,429	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA NORMON 300 mg, cápsulas duras	Normon	0,3	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA NORMON 400 mg, cápsulas duras	Normon	0,4	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA NORMON 600 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0	
Gabapentina	GABAPENTINA NORMON 800 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0	
Gabapentina	NEURONTIN 300 mg, cápsulas duras	Parke Davis	0,291	Almidón, lactosa
Gabapentina	NEURONTIN 400 mg, cápsulas duras	Parke Davis	0,388	Almidón, lactosa
Gabapentina	NEURONTIN 600 mg, comprimidos recubiertos	Parke Davis	0,196	Almidón
Gabapentina	NEURONTIN 800 mg, comprimidos recubiertos	Parke Davis	0,264	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA RATIOPHARM 300 mg, cápsulas duras	Ratiopharm	0,348	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA RATIOPHARM 400 mg, cápsulas duras	Ratiopharm	0,464	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA RATIOPHARM 600 mg, comprimidos recubiertos	Ratiopharm	0	
Gabapentina	GABAPENTINA RATIOPHARM 800 mg, comprimidos recubiertos	Ratiopharm	0	
Gabapentina	GABAPENTINA SANDOZ 300 mg, cápsulas duras	Sandoz Farmacéutica	0,192	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA SANDOZ 400 mg, cápsulas duras	Sandoz Farmacéutica	0,256	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA SANDOZ 600 mg, comprimidos recubiertos	Sandoz Farmacéutica	0,122	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA SANDOZ 800 mg, comprimidos recubiertos	Sandoz Farmacéutica	0,162	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA STADA 300 mg, cápsulas duras	Stada S.L.	0,349	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA STADA 400 mg, cápsulas duras	Stada S.L.	0,464	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA STADA GENERICOS 600 mg, comprimidos recubiertos	Stada S.L.	0,122	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA STADA GENERICOS 800 mg, comprimidos recubiertos	Stada S.L.	0,162	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA TECNIGEN 300 mg, cápsulas duras	Tecnimed España	0,332	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA TECNIGEN 400 mg, cápsulas duras	Tecnimed España	0,442	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA TECNIGEN 600 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed España	0	
Gabapentina	GABAPENTINA TECNIGEN 800 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed España	0	
Gabapentina	GABAPENTINA TEVA 100 mg, cápsulas duras	Teva Pharma	0,032	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA TEVA 600 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0	
Gabapentina	GABAPENTINA TEVA 800 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Gabapentina	GABAPENTINA TEVAGEN 300 mg, cápsulas duras	Teva Pharma	0,096	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA TEVAGEN 400 mg, cápsulas duras	Teva Pharma	0,128	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA TILLOMED 100 mg, cápsulas duras	Tillomed	0,065	Almidón, manitol
Gabapentina	GABAPENTINA TILLOMED 300 mg, cápsulas duras	Tillomed	0,197	Almidón, manitol
Gabapentina	GABAPENTINA TILLOMED 400 mg, cápsulas duras	Tillomed	0,25	Almidón, manitol
Gabapentina	GABAPENTINA VISO 100 mg, cápsulas duras	Glenmark Arzneimittel GMBH	0,066	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA VISO 300 mg, cápsulas duras	Glenmark Arzneimittel GMBH	0,198	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA VISO 400 mg, cápsulas duras	Glenmark Arzneimittel GMBH	0,264	Almidón, lactosa
Gabapentina	GABAPENTINA VISO 600 mg, comprimidos recubiertos	Glenmark Arzneimittel GMBH	0,195	Almidón
Gabapentina	GABAPENTINA VISO 800 mg, comprimidos recubiertos	Glenmark Arzneimittel GMBH	0,26	Almidón
Lacosamida	VIMPAT 10 mg/ml, jarabe	U C B Pharma	0,796	Cítrico, glicerol, maltol, propilenglicol, sorbitol
Lacosamida	VIMPAT VIAL 10 mg/ml, solución para perfusión, vial de 20 ml	U C B Pharma	0	
Lacosamida	VIMPAT 50 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Lacosamida	VIMPAT 100 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Lacosamida	VIMPAT 150 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Lacosamida	VIMPAT 200 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Lamotrigina	LAMICTAL 2 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,006	Almidón
Lamotrigina	LAMICTAL 5 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,016	Almidón
Lamotrigina	LAMICTAL 25 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,012	Almidón
Lamotrigina	LAMICTAL 50 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,02	Almidón
Lamotrigina	LAMICTAL 100 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,04	Almidón
Lamotrigina	LAMICTAL 200 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,08	Almidón
Lamotrigina	LABILENO 25 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,012	Almidón
Lamotrigina	LABILENO 50 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,02	Almidón
Lamotrigina	LABILENO 100 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,04	Almidón
Lamotrigina	LABILENO 200 mg, comprimidos masticables/dispersables	GlaxoSmithkline	0,08	Almidón
Lamotrigina	LAMOTRIGINA NORMON 25 mg, comprimidos masticables/dispersables	Normon	0	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Lamotrigina	LAMOTRIGINA NORMON 50 mg, comprimidos masticables/dispersables	Normon	0	
Lamotrigina	LAMOTRIGINA NORMON 100 mg, comprimidos masticables/dispersables	Normon	0	
Lamotrigina	LAMOTRIGINA NORMON 200 mg, comprimidos masticables/dispersables	Normon	0	
Lamotrigina	LAMOTRIGINA SANDOZ 50 mg, comprimidos masticables/dispersables	Sandoz Farmacéutica	0,052	Almidón, sorbitol
Lamotrigina	LAMOTRIGINA SANDOZ 100 mg, comprimidos masticables/dispersables	Sandoz Farmacéutica	0,104	Almidón, sorbitol
Lamotrigina	LAMOTRIGINA SANDOZ 200 mg, comprimidos masticables/dispersables	Sandoz Farmacéutica	0,208	Almidón, sorbitol
Lamotrigina	LAMOTRIGINA STADA 25 mg, comprimidos dispersables	Stada S.L.	0,092	Manitol
Lamotrigina	LAMOTRIGINA STADA 50 mg, comprimidos dispersables	Stada S.L.	0,184	Manitol
Lamotrigina	LAMOTRIGINA STADA 100 mg, comprimidos dispersables	Stada S.L.	0,368	Manitol
Lamotrigina	LAMOTRIGINA STADA 200 mg, comprimidos dispersables	Stada S.L.	0,737	Manitol
Levetiracetam	KEPPRA 100 mg/ml, solución oral	U C B Pharma	1,66	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	KEPPRA 250 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Levetiracetam	KEPPRA 500 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Levetiracetam	KEPPRA 1000 mg, comprimidos	U C B Pharma	0	
Levetiracetam	KEPPRA 100 mg/ml, vial de 5 ml	U C B Pharma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KERN PHARMA 250 mg, comprimidos	Kern Pharma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KERN PHARMA 500 mg, comprimidos	Kern Pharma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KERN PHARMA 1000 mg, comprimidos	Kern Pharma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KERN PHARMA 100 mg/ml, solución oral	Kern Pharma	1,52	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KERN PHARMA 100 mg/ml, VIAL DE 5 ml	Kern Pharma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM CINFA 250 mg, comprimidos	Cinfa	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM CINFA 500 mg, comprimidos	Cinfa	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM CINFA 1000 mg, comprimidos	Cinfa	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM HOSPIRA 100 mg/ml, vial de 5 ml	Hospira	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM NORMON 250 mg, comprimidos	Normon	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM NORMON 500 mg, comprimidos	Normon	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM NORMON 1000 mg, comprimidos	Normon	0	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Levetiracetam	LEVETIRACETAM NORMON 100 mg/ml, vial de 5 ml, solución para perfusión	Normon	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM NORMON 5 mg/ml, bolsa de 100 ml para perfusión	Normon	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM NORMON 100 mg/ml, solución oral	Normon	1,52	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SANDOZ 250 mg, comprimidos	Sandoz	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SANDOZ 500 mg, comprimidos	Sandoz	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SANDOZ 1000 mg, comprimidos	Sandoz	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SANDOZ 100 mg/ml, solución oral	Sandoz	0,936	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SANDOZ 100 mg/ml, vial de 5 ml	Sandoz	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM STADA 500 mg, comprimidos	Stada S.L.	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM STADA 1000 mg, comprimidos	Stada S.L.	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM STADA 100 mg/ml, solución oral	Stada S.L.	1,52	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM STADAGEN 100 mg/ml, solución oral	Stada S.L.	1,52	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM TECNIGEN 100 mg/ml, solución oral	Tecnimed España	1,52	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM TECNIGEN 500 mg, comprimidos	Tecnimed España	0,464	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM TECNIGEN 1000 mg, comprimidos	Tecnimed España	0,928	Almidón
Levetiracetam	LAURAK 500 mg, comprimidos	Neuraxpharm	0	
Levetiracetam	LAURAK 1000 mg, comprimidos	Neuraxpharm	0	
Levetiracetam	LAURAK 1500 mg, comprimidos	Neuraxpharm	0	
Levetiracetam	LAURAK 250 mg, granulado en sobre	Neuraxpharm	1,45	Isomalta
Levetiracetam	LAURAK 500 mg, granulado en sobre	Neuraxpharm	2,9	Isomalta
Levetiracetam	LAURAK 750 mg, granulado en sobre	Neuraxpharm	4,35	Isomalta
Levetiracetam	LAURAK 1000 mg, granulado en sobre	Neuraxpharm	5,8	Isomalta
Levetiracetam	LAURAK 1500 mg, granulado en sobre	Neuraxpharm	8,7	Isomalta
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACCORD 250 mg, comprimidos	Accord Healthcare	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACCORD 500 mg, comprimidos	Accord Healthcare	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACCORD 1000 mg, comprimidos	Accord Healthcare	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACCORD 100 mg/ml, vial de 5 ml	Accord Healthcare	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ALMUS 500 mg, comprimidos	Almus Farmacéutica	0,384	Almidón

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ALMUS 1000 mg, comprimidos	Almus Farmacéutica	0,768	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ALTAN 100 mg/ml, vial de 5 ml	Altan Pharmaceuticals	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ALTER 250 mg, comprimidos	Alter	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ALTER 500 mg, comprimidos	Alter	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ALTER 1000 mg, comprimidos	Alter	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ARISTO 250 mg, comprimidos	Aristo	0,074	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ARISTO 500 mg, comprimidos	Aristo	0,148	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ARISTO 750 mg, comprimidos	Aristo	0,222	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ARISTO 1000 mg, comprimidos	Aristo	0,296	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ARISTO 100 mg/ml, solución oral	Aristo	1,58	Cítrico/citrato, glicerol, maltitol, propilenglicol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM AUROVITAS 250 mg, comprimidos	Aurovitas	0,253	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM AUROVITAS 500 mg, comprimidos	Aurovitas	0,506	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM AUROVITAS 1000 mg, comprimidos	Aurovitas	1,012	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM AUROVITAS 100 mg/ml, solución oral	Aurovitas	1,54	Ascórbico, cítrico/citrato, glicerol, maltitol, propilenglicol
Levetiracetam	LEVETIRACETAM AUROVITAS 100 mg/ml, vial de 5 ml	Aurovitas	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM COMBIX 250 mg, comprimidos	Combix	0,148	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM COMBIX 500 mg, comprimidos	Combix	0,32	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM COMBIX 1000 mg, comprimidos	Combix	0,64	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM EXELTIS 250 mg, comprimidos	Exeltis	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM EXELTIS 500 mg, comprimidos	Exeltis	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM EXELTIS 750 mg, comprimidos	Exeltis	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM EXELTIS 1000 mg, comprimidos	Exeltis	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KRKA 250 mg, comprimidos	Krka	0,422	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KRKA 500 mg, comprimidos	Krka	0,845	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM KRKA 1000 mg, comprimidos	Krka	1,69	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM MABO 250 mg, comprimidos	Mabo-Farma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM MABO 500 mg, comprimidos	Mabo-Farma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM MABO 1000 mg, comprimidos	Mabo-Farma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM MYLAN 500 mg, comprimidos	Mylan	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM MYLAN 1000 mg, comprimidos	Mylan	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM PENSA 250 mg, comprimidos	Pensa	0	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Levetiracetam	LEVETIRACETAM PENZA 500 mg, comprimidos	Pensa	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM PENZA 1000 mg, comprimidos	Pensa	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM QUALIGEN 500 mg, COMPRIMIDOS	Neuraxpharm	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM QUALIGEN 1000 mg, comprimidos	Neuraxpharm	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM RATIOPHARM 250 mg, comprimidos	Ratiopharm	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM RATIOPHARM 500 mg, comprimidos	Ratiopharm	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM RATIOPHARM 1000 mg, comprimidos	Ratiopharm	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SUN 500 mg, comprimidos	Sun Pharmaceutical	0,071	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SUN 1000 mg, comprimidos	Sun Pharmaceutical	0,04	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM SUN 100 mg/ml, vial 5 ml, solución para perfusión	Sun Pharmaceutical	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM TEVA 250 mg, comprimidos	Teva Pharma	0,14	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM TEVA 500 mg, comprimidos	Teva Pharma	0,28	Almidón
Levetiracetam	LEVETIRACETAM TEVA 1000 mg, comprimidos	Teva Pharma	0,56	Almidón
Levetiracetam	TIRBAS 250 mg, comprimidos	Teva Pharma	0	
Levetiracetam	TIRBAS 500 mg, comprimidos	Teva Pharma	0	
Levetiracetam	TIRBAS 1000 mg, comprimidos	Teva Pharma	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACTAVIS 250 mg, comprimidos	Actavis Group	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACTAVIS 500 mg, comprimidos	Actavis Group	0	
Levetiracetam	LEVETIRACETAM ACTAVIS 1000 mg, comprimidos	Actavis Group	0	
Oxcarbazepina	TRILEPTAL 60 mg/ml, suspensión oral	Novartis Farmacéutica	0,708	Alcohol etílico, propilenglicol, sorbitol
Oxcarbazepina	TRILEPTAL 300 mg, comprimidos recubiertos	Novartis Farmacéutica	0	
Oxcarbazepina	TRILEPTAL 600 mg, comprimidos recubiertos	Novartis Farmacéutica	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA CINFA 300 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA CINFA 600 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA NORMON 300 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA NORMON 600 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA TECNIGEN 300 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA TECNIGEN 600 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA MYLAN 300 mg, comprimidos recubiertos	Mylan	0,009	Lactosa

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA MYLAN 600 mg, comprimidos recubiertos	Mylan	0,019	Lactosa
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA PENSA 300 mg, comprimidos recubiertos	Pensa Pharma	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA PENSA 600 mg, comprimidos recubiertos	Pensa Pharma	0	
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA TEVA 300 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0,25	Almidón, lactosa
Oxcarbazepina	OXCARBAZEPINA TEVA 600 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0,5	Almidón, lactosa
Perampanel	FYCOMPA 2 mg, comprimidos	Eisai GMBH	0,314	Lactosa
Perampanel	FYCOMPA 4 mg, comprimidos	Eisai GMBH	0,628	Lactosa
Perampanel	FYCOMPA 6 mg, comprimidos	Eisai GMBH	0,604	Lactosa
Perampanel	FYCOMPA 8 mg, comprimidos	Eisai GMBH	0,596	Lactosa
Perampanel	FYCOMPA 10 mg, comprimidos	Eisai GMBH	0,588	Lactosa
Perampanel	FYCOMPA 12 mg, comprimidos	Eisai GMBH	0,58	Lactosa
Perampanel	FYCOMPA 0,5 mg/ml suspensión oral	Eisai GMBH	0,428	Cítrico, sorbitol
Primidona	MYSOLINE 250 mg, comprimidos	Serb	0	
Rufinamida	INOVELON 100 mg, comprimidos recubiertos	Eisai GMBH	0,12	Almidón, lactosa
Rufinamida	INOVELON 200 mg, comprimidos recubiertos	Eisai GMBH	0,24	Almidón, lactosa
Rufinamida	INOVELON 400 mg, comprimidos recubiertos	Eisai GMBH	0,48	Almidón, lactosa
Rufinamida	INOVELON 40 mg/ml, suspensión oral	Eisai GMBH	0,7	Cítrico, propilenglicol, sorbitol
Tiagabina	GABITRIL 5 mg, comprimidos	Teva B.V.	0,26	Ascórbico, almidón, lactosa
Tiagabina	GABITRIL 10 mg, comprimidos	Teva B.V.	0,52	Ascórbico, almidón, lactosa
Tiagabina	GABITRIL 15 mg, comprimidos	Teva B.V.	0,784	Ascórbico, almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ACTAVIS 100 mg, comprimidos recubiertos	Actavis Pharma	0,378	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ACTAVIS 200 mg, comprimidos recubiertos	Actavis Pharma	0,757	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ACTAVIS 25 mg, comprimidos recubiertos	Actavis Pharma	0,094	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ACTAVIS 50 mg, comprimidos recubiertos	Actavis Pharma	0,189	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ALTER 100 mg, comprimidos recubiertos	Alter	0,388	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ALTER 200 mg, comprimidos recubiertos	Alter	0,674	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ALTER 25 mg, comprimidos recubiertos	Alter	0,084	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ALTER 50 mg, comprimidos recubiertos	Alter	0,168	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO CINFA 100 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0,377	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO CINFA 200 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0,757	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO CINFA 25 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0,094	Almidón, manitol

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Topiramato	TOPIRAMATO CINFA 50 mg, comprimidos recubiertos	Cinfa	0,189	Almidón, manitol
Topiramato	TOPAMAX 25 mg, comprimidos recubiertos	Janssen-Cilag	0,149	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPAMAX 50 mg, comprimidos recubiertos	Janssen-Cilag	0,298	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPAMAX 100 mg, comprimidos recubiertos	Janssen-Cilag	0,596	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPAMAX 200 mg, comprimidos recubiertos	Janssen-Cilag	0,32	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas	Janssen-Cilag	0,18	Almidón, sacarosa
Topiramato	TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas	Janssen-Cilag	0,3	Almidón, sacarosa
Topiramato	TOPAMAX DISPERSABLE 50 mg, cápsulas	Janssen-Cilag	0,601	Almidón, sacarosa
Topiramato	ACOMICIL 100 mg, comprimidos recubiertos	Adamed	0,094	Almidón, manitol
Topiramato	ACOMICIL 200 mg, comprimidos recubiertos	Adamed	0,189	Almidón, manitol
Topiramato	ACOMICIL 25 mg, comprimidos recubiertos	Adamed	0,377	Almidón, manitol
Topiramato	ACOMICIL 50 mg, comprimidos recubiertos	Adamed	0,754	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO NORMON 25 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0,088	Lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO NORMON 50 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0,176	Lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO NORMON 100 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0,353	Lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO NORMON 200 mg, comprimidos recubiertos	Normon	0,706	Lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO SANDOZ 25 mg, comprimidos recubiertos	Sandoz	0,104	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO SANDOZ 50 mg, comprimidos recubiertos	Sandoz	0,209	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO SANDOZ 100 mg, comprimidos recubiertos	Sandoz	0,419	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO SANDOZ 200 mg, comprimidos recubiertos	Sandoz	0,838	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO STADA 25 mg, comprimidos recubiertos	Stada	0,09	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO STADA 50 mg, comprimidos recubiertos	Stada	0,18	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO STADA 100 mg, comprimidos recubiertos	Stada	0,36	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO STADA 200 mg, comprimidos recubiertos	Stada	0,72	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO TECNIGEN 50 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed	0,294	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO TECNIGEN 100 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed	0,589	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO TECNIGEN 200 mg, comprimidos recubiertos	Tecnimed	1,179	Almidón, lactosa
Topiramato	FAGODOL 25 mg, comprimidos recubiertos	Arafarma	0,133	Almidón, lactosa
Topiramato	FAGODOL 50 mg, comprimidos recubiertos	Arafarma	0,267	Almidón, lactosa
Topiramato	FAGODOL 100 mg, comprimidos recubiertos	Arafarma	0,534	Almidón, lactosa
Topiramato	FAGODOL 200 mg, comprimidos recubiertos	Arafarma	1,068	Almidón, lactosa
Topiramato	ROKLISAN 25 mg, comprimidos recubiertos	Accord	0,139	Almidón, lactosa
Topiramato	ROKLISAN 50 mg, comprimidos recubiertos	Accord	0,278	Almidón, lactosa

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Topiramato	ROKLISAN 100 mg, comprimidos recubiertos	Accord	0,557	Almidón, lactosa
Topiramato	ROKLISAN 200 mg, comprimidos recubiertos	Accord	1,115	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ACCORD 100 mg, comprimidos recubiertos	Accord	0,533	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ACCORD 200 mg, comprimidos recubiertos	Accord	1,065	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO ARISTO 25 mg, comprimidos recubiertos	Aristo	0,124	Almidón, lactosa, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ARISTO 50 mg, comprimidos recubiertos	Aristo	0,24	Almidón, lactosa, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ARISTO 100 mg, comprimidos recubiertos	Aristo	0,48	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO ARISTO 200 mg, comprimidos recubiertos	Aristo	0,96	Almidón, lactosa, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS 25 mg, comprimidos	Aurovitas	0,11	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS 50 mg, comprimidos	Aurovitas	0,221	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS 100 mg, comprimidos	Aurovitas	0,441	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS 200 mg, comprimidos	Aurovitas	0,278	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS SPAIN 25 mg, comprimidos recubiertos	Aurovitas Spain	0,0942	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS SPAIN 50 mg, comprimidos recubiertos	Aurovitas Spain	0,188	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS SPAIN 100 mg, comprimidos recubiertos	Aurovitas Spain	0,376	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO AUROVITAS SPAIN 200 mg, comprimidos recubiertos	Aurovitas Spain	0,753	Almidón, manitol
Topiramato	TOPIRAMATO KERN PHARMA 25 mg, comprimidos recubiertos	Kern Pharma	0,0942	Almidón, manitol
Topiramato	Topiramato KERN PHARMA 50 mg, comprimidos recubiertos	Kern Pharma	0,188	Almidón, manitol
Topiramato	Topiramato KERN PHARMA 100 mg, comprimidos recubiertos	Kern Pharma	0,376	Almidón, manitol
Topiramato	Topiramato KERN PHARMA 200 mg, comprimidos recubiertos	Kern Pharma	0,753	Almidón, manitol
Topiramato	Topiramato MYLAN 25 mg, comprimidos recubiertos	Mylan	0,01	Almidón
Topiramato	Topiramato MYLAN 50 mg, comprimidos recubiertos	Mylan	0,02	Almidón
Topiramato	Topiramato MYLAN 100 mg, comprimidos recubiertos	Mylan	0,04	Almidón
Topiramato	Topiramato MYLAN 200 mg, comprimidos recubiertos	Mylan	0,08	Almidón
Topiramato	Topiramato PHARMA COMBIX 50 mg, comprimidos recubiertos	Combix	0,262	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato PHARMA COMBIX 100 mg, comprimidos recubiertos	Combix	0,524	Almidón, Lactosa
Topiramato	Topiramato PHARMA COMBIX 200 mg, comprimidos recubiertos	Combix	1,048	Almidón, lactosa

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Topiramato	Topiramato QUALIGEN 25 mg, comprimidos recubiertos	Neuraxpharm	0,083	Almidón, lactosa, manitol
Topiramato	Topiramato QUALIGEN 50 mg, comprimidos recubiertos	Neuraxpharm	0,166	Almidón, lactosa, manitol
Topiramato	Topiramato QUALIGEN 100 mg, comprimidos recubiertos	Neuraxpharm	0,332	Almidón, manitol
Topiramato	Topiramato QUALIGEN 200 mg, comprimidos recubiertos	Neuraxpharm	0,664	Almidón, lactosa, manitol
Topiramato	Topiramato RATIOPHARM 25 mg, comprimidos recubiertos	Ratiopharm	0,102	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato RATIOPHARM 50 mg, comprimidos recubiertos	Ratiopharm	0,208	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato RATIOPHARM 100 mg, comprimidos recubiertos	Ratiopharm	0,409	Almidón, lactosa
Topiramato	TOPIRAMATO RATIOPHARM 200 mg, comprimidos recubiertos	Ratiopharm	0,819	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato TEVA 25 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0,192	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato TEVA 50 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0,145	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato TEVA 100 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0,29	Almidón, lactosa
Topiramato	Topiramato TEVA 200 mg, comprimidos recubiertos	Teva Pharma	0,564	Almidón, lactosa
Valproico, ácido	Ácido valproico Altan 400 mg, polvo y disolvente para solución inyectable	Altan	0	
Valproico, ácido	DEPAKINE 200 mg, comprimidos gastroresistentes	Sanofi Aventis	0,132	Almidón
Valproico, ácido	DEPAKINE 500 mg, comprimidos gastroresistentes	Sanofi Aventis	0,191	Almidón
Valproico, ácido	DEPAKINE CRONO 300 mg, comprimidos recubiertos	Sanofi Aventis	0	
Valproico, ácido	DEPAKINE CRONO 500 mg, comprimidos recubiertos	Sanofi Aventis	0	
Valproico, ácido	DEPAKINE INYECTABLE 100 mg/ml, vial DE 4 ml	Sanofi Aventis	0	
Valproico, ácido	DEPAKINE 200 mg/ml, solución oral	Sanofi Aventis	0	
Vigabatrina	SABRILEX 500 mg, granulado para solución oral, sobres	Marion Merrell	0	
Vigabatrina	SABRILEX 500 mg, comprimidos recubiertos	Marion Merrell	0,055	Almidón
Zonisamida	CINAL 25 mg, cápsulas duras	Stada	0	
Zonisamida	CINAL 50 mg, cápsulas duras	Stada	0	
Zonisamida	CINAL 100 mg, cápsulas duras	Stada	0	
Zonisamida	ZONESME 25 mg, cápsulas duras	Adamed	0	
Zonisamida	ZONESME 50 mg, cápsulas duras	Adamed	0	
Zonisamida	ZONESME 100 mg, cápsulas duras	Adamed	0	
Zonisamida	ZONESME 200 mg, cápsulas duras	Adamed	0	
Zonisamida	ZONEGRAN 50 mg, C cápsulas duras	Eisai Ltd	0	Propilenglicol
Zonisamida	ZONEGRAN 25 mg, cápsulas duras	Eisai Ltd	0	Propilenglicol
Zonisamida	ZONEGRAN 100 mg, cápsulas duras	Eisai Ltd	0	Propilenglicol

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Zonisamida	ZONISAMIDA CINFAMED 25 mg, cápsulas duras	Cinfa	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA CINFAMED 50 mg, cápsulas duras	Cinfa	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA CINFAMED 100 mg, cápsulas duras	Cinfa	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA NORMON 25 mg, cápsulas duras	Normon	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA NORMON 50 mg, cápsulas duras	Normon	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA NORMON 100 mg, cápsulas duras	Normon	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA SANDOZ 25 mg, cápsulas duras	Sandoz	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA SANDOZ 50 mg, cápsulas duras	Sandoz	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA SANDOZ 100 mg, cápsulas duras	Sandoz	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA STADA 25 mg, cápsulas duras	Stada	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA STADA 50 mg, cápsulas duras	Stada	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA STADA 100 mg, cápsulas duras	Stada	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA VISO 25 mg, cápsulas duras	GLENMARK ARZNEIMITTEL GMBH	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA VISO 50 mg, cápsulas duras	GLENMARK ARZNEIMITTEL GMBH	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA VISO 100 mg, cápsulas duras	GLENMARK ARZNEIMITTEL GMBH	0	
Zonisamida	NYZOL 25 mg, cápsulas duras	Neuraxpharm	0,002	Glicerol
Zonisamida	NYZOL 50 mg, cápsulas duras	Neuraxpharm	0,004	Glicerol
Zonisamida	NYZOL 100 mg, cápsulas duras	Neuraxpharm	0,008	Glicerol
Zonisamida	ZONISAMIDA ARISTO 25 mg, cápsulas duras	Aristo Pharma	0,002	Glicerol
Zonisamida	ZONISAMIDA ARISTO 50 mg, cápsulas duras	Aristo Pharma	0,004	Glicerol
Zonisamida	ZONISAMIDA ARISTO 100 mg, cápsulas duras	Aristo Pharma	0,008	Glicerol
Zonisamida	ZONISAMIDA BLUEFISH 25 mg, cápsulas duras	Bluefish	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA BLUEFISH 50 mg, cápsulas duras	Bluefish	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA BLUEFISH 100 mg, cápsulas duras	Bluefish	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA KERN PHARMA 25 mg, cápsulas duras	Kern Pharma	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA KERN PHARMA 50 mg, cápsulas duras	Kern Pharma	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA KERN PHARMA 100 mg, cápsulas duras	Kern Pharma	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA RATIOPHARM 25 mg, cápsulas duras	Ratiopharm	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA RATIOPHARM 50 mg, cápsulas duras	Ratiopharm	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA RATIOPHARM 100 mg, cápsulas duras	Ratiopharm	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA TARBIS 25 mg, cápsulas duras	Tarbis	0	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Medicamentos antiepilépticos de uso habitual en neurología pediátrica y su contenido calórico en forma de HdC

Principio activo	Medicamento	Fabricante	Kcal*	HdC para el cálculo
Zonisamida	ZONISAMIDA TARBIS 50 mg, cápsulas duras	Tarbis	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA TARBIS 100 mg, cápsulas duras	Tarbis	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA TEVA 25 mg, cápsulas duras	Teva	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA TEVA 50 mg, cápsulas duras	Teva	0	
Zonisamida	ZONISAMIDA TEVA 100 mg, cápsulas duras	Teva	0	
Zonisamida	Zonisamida Mylan 25 mg, cápsulas duras	Mylan	0	
Zonisamida	Zonisamida Mylan 50 mg, cápsulas duras	Mylan	0	
Zonisamida	Zonisamida Mylan 100 mg, cápsulas duras	Mylan	0	

*Medicamentos en solución o suspensión oral: kcal en forma de HdC/ml de solución o suspensión. *Medicamentos en vial o ampolla: kcal en forma de HdC/ vial o ampolla.

Tabla III. Fórmulas magistrales en solución para el tratamiento antiepiléptico de pacientes pediátricos y su contenido calórico en forma de HdC

Fórmula magistral	Vehículo	Contenido calórico (kcal/ml)	Excipientes para el cálculo
Carbamacepina 50 mg/ml, suspensión oral	OraSweet / OraPlus	1,59	Cítrico, glicerol, sacarosa, sorbitol
Carbamacepina 50 mg/ml, suspensión oral SF	OraSweetSF / OraPlus	0,3	Cítrico, glicerol, sorbitol
Clobazam 1 mg/ml, suspensión oral	OraSweet / OraPlus	1,63	Almidón, cítrico, glicerol, lactosa, sacarosa, sorbitol
Clobazam 1 mg/ml, suspensión oral SF	OraSweetSF / OraPlus	0,34	Almidón, cítrico, glicerol, lactosa, sorbitol
Fenobarbital 10 mg/ml, solución	OraSweet / OraPlus	1,626	Almidón, cítrico, glicerol, sacarosa, sorbitol
Gabapentina 100 mg/ml, suspensión oral	OraSweet / OraPlus	1,59	Cítrico, glicerol, sacarosa, sorbitol
Gabapentina 100 mg/ml, suspensión oral SF	OraSweetSF / OraPlus	0,3	Cítrico, glicerol, sorbitol
Lamotrigina 1 mg/ml, suspensión oral	OraSweet / OraPlus	1,58	Almidón, cítrico, glicerol, sacarosa, sorbitol
Lamotrigina 1 mg/ml, suspensión oral SF	OraSweetSF / OraPlus	0,3	Almidón, cítrico, glicerol, sorbitol
Topiramato 6 mg/ml, suspensión oral	Metilcelulosa 1 % / OraSweet / OraPlus	1,465	Almidón, cítrico, glicerol, lactosa, sacarosa, sorbitol
Topiramato 6 mg/ml, suspensión oral SF	Metilcelulosa 1 % / OraSweetSF / OraPlus	0,305	Almidón, cítrico, glicerol, lactosa, sorbitol
Zonisamida 10 mg/ml, suspensión oral	OraSweet / OraPlus	1,58	Cítrico, glicerol, sacarosa, sorbitol
Zonisamida 10 mg/ml, suspensión oral	Metilcelulosa 1 %	0	

DISCUSIÓN

Los pacientes que siguen una DC para el control de las crisis epilépticas deben llevar a cabo un estricto control de los HdC procedentes tanto de los alimentos que consumen como de los medicamentos que tienen pautados. Cuando un paciente con DC

realiza trasgresiones dietéticas o toma algún medicamento con la suficiente cantidad de HdC, puede perder la cetosis alcanzada y con ello aumentar la probabilidad de desencadenar nuevas crisis epilépticas. Además, una vez que se produce la pérdida de cetosis, el tiempo para volver a alcanzarla es variable, pero puede ser superior a 24 horas (15,16).

Tanto en la instauración de la DC como cuando el médico prescribe un medicamento nuevo a un paciente con esta dieta, es esencial el ajuste de la medicación a las formas farmacéuticas más adecuadas, de forma que se minimice el aporte de excipientes en forma de HdC de los medicamentos (9,10). Además, será necesario conocer el contenido calórico total en forma de HdC que aportan estos medicamentos para tenerlo en cuenta a la hora de realizar los ajustes adecuados en la dieta (17). La tabla publicada pretende ser una herramienta que permita la consulta del contenido calórico de distintos medicamentos antiepilépticos utilizados en neurología pediátrica y la selección del medicamento idóneo para el paciente con DC. Hasta la fecha, diferentes autores han publicado tablas similares que presentan listados de medicamentos y su contenido calórico en EE. UU. y Canadá para ayudar a los profesionales de la salud que tratan con este tipo de pacientes a seleccionar los mejores medicamentos (9,14,16,18-21). Esta es la primera tabla de este tipo que se publica con medicamentos comercializados en España.

A la hora de calcular el contenido calórico en forma de HdC de los medicamentos se han tenido en cuenta no solo los azúcares típicos (sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa...) sino también aquellos que, aunque no tengan estructura de HdC como tal, aportan calorías e interfieren directamente en la consecución o no de la cetosis en los pacientes con DC. Entre los excipientes considerados están los polioles y el alcohol etílico. Hay que tener en cuenta que algunos alimentos o vehículos para formulación magistral considerados "sugar-free" o "sin azúcar" en su etiquetado pueden contener excipientes como el sorbitol que afectan directamente a la cetosis del paciente y a la consecución de la dieta.

Algunos de los laboratorios fabricantes consultados se negaron a dar la información referente a la composición cuantitativa de determinados excipientes de sus medicamentos. Las razones alegadas fueron que esta información era propiedad del laboratorio y estaba protegida por patente. Este mismo problema ha sido reportado por otros grupos de trabajo que han elaborado tablas similares a la presentada en este artículo.

Estas tablas pueden ser una herramienta útil para enfermeros, dietistas, médicos, farmacéuticos y cuidadores de pacientes que estén en tratamiento con DC. Será necesario ampliar el listado de medicamentos con el tiempo y las necesidades, así como revisar y actualizar la información de los medicamentos presentes en el listado pasado cierto tiempo.

Aunque la tabla ha sido diseñada para proporcionar información para los profesionales que tratan con pacientes con DC, la información que contiene también puede ser útil en enfermedades en las que la cantidad de carbohidratos o alcohol deba ser controlada, entre ellas la diabetes *mellitus*, la intolerancia a determinados HdC, la intolerancia al alcohol o enfermedades gastrointestinales concretas (22,23).

BIBLIOGRAFÍA

- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21(3):193-8. DOI: 10.2310/7010.2006.00044
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(6):500-6. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub5
- Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoe HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135(2):231-9. DOI: 10.1111/ane.12592
- Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodríguez-Leiva C, Silva-Navarro C, Silva-Pinto Y, Toro-Jeria B. Efectividad de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria: revisión sistemática [Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: a systematic review]. *Rev Neurol* 2016;62(10):439-48. DOI: 10.33588/rn.6210.2015487
- Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(1):51-8. DOI: 10.1111/epi.13256
- Youngson NA, Morris MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure* 2017;52:15-9. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.09.005
- Pedron Giner C, Cañedo Villarroya E, Egea Castillo E, Faria A, García Alcolea B, García Peñas JJ, et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. España: Nutricia SRL; 2016.
- Misiewicz Runyon A, So TY. The use of ketogenic diet in pediatric patients with epilepsy. *ISRN Pediatr* 2012;2012:263139. DOI: 10.5402/2012/263139
- Zupiec-Kania B, Neal E, Schultz R, Roan ME, Turner Z, Welborn M. An update on diets in clinical practice. *J Child Neurol* 2013;28(8):1015-26. DOI: 10.1177/0883073813487597W
- Nisse YE, Robert S, Menetre S, Raffo E, Demore B. Ketogenic diet: a pharmaceutical guide for the management of drug therapy in the pediatric population. *Int J Clin Pharm* 2020;42(2):326-30. DOI: 10.1007/s11096-020-01013-4
- Bainbridge JL, Gidal BE, Ryan M. The Ketogenic Diet. *Pharmacotherapy* 1999;19(6):782-6. DOI: 10.1592/phco.19.9.782.31535
- Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers. *Official Journal of the European Union L* 304; 18-63 [22.11.2011].
- The Charlie Foundation for Ketogenic Therapies [internet]. URL: <https://charlifoundation.org/wp-content/uploads/2017/12/LowNoCarb-download.pdf> [10.1.2020].
- Livingston SL. *Comprehensive Management of Epilepsy in Infants, Childhood and Adolescence*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1972. p. 378-405.
- Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2001;28(4):322-40. DOI: 10.1017/S0317167100001542
- Kossoff EH, Zupiec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3(2):175-92. DOI: 10.1002/epi4.12225
- McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2001;101(1):87-101. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00021-9
- Zupiec-Kania B. KetoCalculator: a web-based calculator for the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):14-6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01824.x
- Feldstein TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics* 1996;97(4):506-11.
- McElhiney LF, Cheng A, Meshberger L, Imai L. Calculating carbohydrate content of compounded medications for patients on a ketogenic diet. *Int J Pharm Compd* 2010;14(1):21-5.
- Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med* 2017;63(4):242-51. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_16_17
- Madzhidova S, Sedrakyan L. The Use of Dietary Interventions in Pediatric Patients. *Pharmacy (Basel)* 2019;7(1):10. DOI: 10.3390/pharmacy7010010



Trabajo Original

Nutrición en el anciano

Effect of 52 % low-sodium salt applied to CM-DASH diet on atherosclerotic cardiovascular disease risks in patients with hypertension and type-2 diabetes *Efecto de un 52 % de sal baja en sodio en la dieta CM-DASH sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con hipertensión arterial y diabetes de tipo 2*

Jie Tang¹, Dan Chen¹, Lisha Mu¹, Pingping Yu², Tao Gong¹, Huini Xu³, Ziyang Zhang¹, Shuwen Cai¹, Lihong Mu¹, Ying Mei²

¹Department of Epidemiology. School of Public Health and Management. Research Center for Medicine and Social Development. Innovation Center for Social Risk Governance in Health. Chongqing Medical University; ²Health Management Center. Second Affiliated Hospital. Chongqing Medical University; ³Chongqing Nan'an District People's Hospital. Chongqing, People's Republic of China

Abstract

Introduction: hypertension and diabetes are chronic disorders associated with an increased risk of cardiovascular disease.

Objectives: to evaluate the effect of 52 % low-sodium salt applied to the Chinese-modified DASH (CM-DASH) diet on risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in patients with hypertension and type-2 diabetes.

Methods: the low-sodium salt group (LSSG) took 5 g/day of 52 % low-sodium salt plus CM-DASH diet for 8 weeks, while the normal-sodium salt group (NSSG) took the same dose of normal-sodium salt plus CM-DASH diet for 8 weeks. Blood tests, 24-hour urine tests, anthropometric measurements, and 10-year risk of ASCVD prediction were assessed.

Results: compared with baseline, both LSSG and NSSG showed a significant reduction in 10-year risk of ASCVD, but we did not find any statistically significant differences in 10-year risk of ASCVD between LSSG and NSSG.

Conclusions: our study shows that salt limits and DASH diets reduce the risk of cardiovascular disease whereas low-sodium salt containing 52 % sodium chloride did not significantly lower the risk of cardiovascular disease when compared to regular salt. Due to the limitations of the research, additional studies will be necessary to confirm our findings.

Keywords:

Hypertension. Type-2 diabetes. DASH diet. Low-sodium salt. Risk of cardiovascular disease. Diet compliance.

Received: 13/02/2022 • Accepted: 05/05/2022

Acknowledgments: we thank all the participants and their families, all staff of Chongqing Nan'an District People's Hospital, China, and the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University participating in this project, the field investigation staff, and the experts in the research group.

This manuscript was edited by Professor Wang Yan (Foreign Language College of Chongqing Medical University, China).

Authors' contributions: Jie Tang and Dan Chen contributed equally to this work.

Study design: LhM, YM, TG. Acquisition, statistical analysis or interpretation of the data: JT, DC, LsM, ZyZ, SwC. Clinical supervision or health management: PpY, HnX. Drafting of the manuscript: JT, DC. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Tang J, Chen D, Mu L, Yu P, Gong T, Xu H, Zhang Z, Cai S, Mu L, Mei Y. Effect of 52 % low-sodium salt applied to CM-DASH diet on atherosclerotic cardiovascular disease risks in patients with hypertension and type-2 diabetes. *Nutr Hosp* 2022;39(4):778-785

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04081>

Correspondence:

Lihong Mu. Department of Epidemiology. School of Public Health and Management. Chongqing Medical University. 1 Yixueyuan Road. Yuzhong District. Chongqing 400016, People's Republic of China
e-mail: 1097123703@qq.com

Resumen

Introducción: la hipertensión y la diabetes son trastornos crónicos asociados a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Objetivos: evaluar el efecto de la sal baja en sodio (52 %) aplicada a la dieta DASH modificada en China (CM-DASH) sobre los riesgos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) en pacientes con hipertensión arterial y diabetes de tipo 2.

Métodos: el grupo de sal baja en sodio (LSSG) tomó 5 g/día de sal baja en sodio al 52 % más dieta CM-DASH durante 8 semanas, mientras que el grupo de sal normal en sodio (NSSG) tomó la misma dosis de sal normal en sodio más dieta CM-DASH durante 8 semanas. Se evaluaron los análisis de sangre, los análisis de orina de 24 horas, las mediciones antropométricas y los riesgos de predicción de ECVA a 10 años.

Resultados: en comparación con el valor basal, tanto el LSSG como el NSSG mostraron una reducción significativa de los riesgos a 10 años de ECVA, mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los riesgos a 10 años de ECVA entre el LSSG y el NSSG.

Conclusiones: nuestro estudio muestra que los límites de sal y las dietas DASH reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular mientras que la sal baja en sodio con un 52 % de cloruro sódico no redujo significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con la sal normal. Debido a las limitaciones de la investigación, serán necesarios estudios adicionales para confirmar nuestros hallazgos

Palabras clave:

Hipertensión arterial.
Diabetes de tipo 2.
Dieta DASH. Sal baja en sodio. Riesgo de enfermedad cardiovascular. Cumplimiento de la dieta.

INTRODUCTION

With the continued improvement of living standards, the incidence of chronic diseases such as hypertension and diabetes has drastically increased (1). In the last 30 years, the prevalence of diabetes has increased from less than 1 % in 1980 to 10.9 % in 2013. China is currently the country with most patients with diabetes (2). Additionally, the prevalence of hypertension increased from 7.73 % in 1980 to 25.2 % in 2012. In 2012, the prevalence of refractory hypertension was 14.8 % and accounted for 12.5 % of all patients with hypertension (3). Hypertension, diabetes and dyslipidemia are major factors in cardiovascular disease, sudden death, stroke, and congestive heart failure, and these factors often coexist in the same individuals (4,5).

Evidence has shown that the prevention of unhealthy dietary habits and sedentarism is crucial to hypertension and diabetes management (6,7). In a meta-analysis the DASH diet was found to result in significant decreases in systolic blood pressure (-5.2 mmHg, 95 % CI, -7.0, -3.4; $p < 0.001$) and diastolic blood pressure (-2.6 mmHg, 95 % CI, -3.5, -1.7; $p < 0.001$), and in the concentration of total cholesterol (-0.20 mmol/L, 95 % CI, -0.31, -0.10; $p < 0.001$) and low-density lipoproteins (-0.10 mmol/L, 95 % CI, -0.20, -0.01; $p = 0.03$). These changes predicted a reduction by approximately 13 % in the 10-year Framingham risk score for CVD (8). Studies have also shown that long-term adherence to the DASH diet was associated with a significantly lower incidence of cardiovascular disease as compared to regular diets (9). The DASH diet is an effective nutritional strategy to prevent CVD.

In addition, sodium surfeit and potassium deficiency are chief environmental factors in the pathogenesis of primary hypertension and the associated cardiovascular risk (10). Therefore, reducing sodium intake, increasing potassium intake, and using potassium-containing salt substitutes may be protective factors for cardiovascular disease (11,12).

Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of low-sodium salt applied to the Chinese modified DASH (CM-DASH) diet on atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk in patients with diabetes and hypertension.

METHODS

PARTICIPANTS

Targeted telephone number lists and face-to-face interviews were used to recruit participants from community centers in the Nan'an District of Chongqing. Inclusion criteria required that participants be: 1) aged ≥ 50 and ≤ 75 years; 2) residents near the hospital with no plans to withdraw or go out during July-October 2020, who can be regularly followed up; 3) hypertensive patients with type-2 diabetes (the diagnostic criteria for hypertension are based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension (2018 Revised Edition) (13), and the diagnostic criteria for diabetes are based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type-2 diabetes (2017 Edition) [14]) who currently are regularly taking antihypertensive drugs/hypoglycemic drugs; 4) to strictly abide by the two daily meals provided by us in the course of the study; and 5) all the subjects and their family members living together signed an informed consent. Exclusion criteria were: 1) patients with a malignant tumor, acute myocardial infarction, stroke within 3 months, or other serious diseases, and expected survival time less than 1 year; 2) patients with hypercortisolism or hyperaldosteronism; 3) acute diseases such as upper respiratory tract infection, fever, severe diarrhea; 4) deaf-mute people, patients with dementia, and those with serious depression or other mental disorders who cannot communicate normally; 5) mobility issues and inability to follow up on time; 6) stage 3 or above chronic renal failure or renal replacement therapy; 7) abnormal liver function; 8) abnormal blood potassium or is taking potassium diuretic drugs; 9) women who are pregnant or may become pregnant; 10) attending to participate in other clinical studies; 11) other ineligible conditions as adjudicated by investigators.

A total of 61 patients met the inclusion criteria and were randomly assigned to the low-sodium salt group (LSSG) or the normal-sodium salt group (NSSG). All participants and their families signed a written informed consent before enrollment in the trial. The study details are better shown in figure 1.

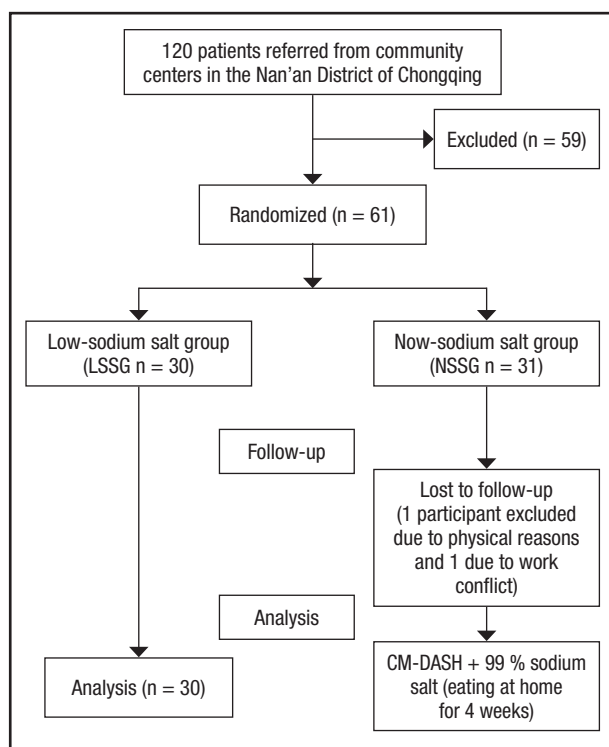


Figure 1.

Flowchart of the study.

STUDY DESIGN

This was a randomized, single-blind trial. Participants were randomly assigned to either the LSSG ($n = 31$) or NSSG ($n = 30$). Randomization was performed using a random numbered table. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Chongqing Medical University (approval date: 2020.07.28), which means that all procedures reported in this submitted paper were conducted in an ethical and responsible manner, and in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. Trial registration: ChiCTR2000029017. Registered on January 11, 2020; prospective registration, <http://www.chictr.org.cn/>. All participants and their families signed a written informed consent before enrollment in the trial.

PROCEDURE

Participants were allocated to the LSSG or NSSG. Patients in the LSSG were given the Chinese Modified DASH (CM-DASH) diet plus low-sodium salt (52 % sodium chloride) whereas in the NSSG they were given the CM-DASH diet plus normal-sodium salt (99 % sodium chloride). The doses of salt used for both groups consisted of 5 g daily for 8 weeks, based on the WHO recommendation (15). The low-sodium salt “Mushroom Chef” was developed by the Shanghai Institute of Ecological Health Sciences. Name:

solid compound seasoning; executive standard: Q/BAAM0009S; food production license number: SC10334042205441; main ingredients: potassium chloride (31 %), sodium chloride (52 %), carbohydrates (9.2 %), and protein (4.4 %). The normal-sodium salt “Jingxin” was developed by the Chongqing Salt Industry Group Co., Ltd. Name: pure salt; product standard: NY/T1040; sodium chloride content: 99 %. Diet instructions and recipes were the same for the two groups. Food selection recommendations were as follows: 1) staple food: coarse grain: fine grain = 1:1:1; 2) lean meat with a preference for white meat (chicken or fish); 3) choosing low-fat milk; 4) moderate consumption of nuts; 5) 25 to 30 g of oil; and 6) 5 g of salt. One of the CM-DASH recipes is included in table I.

DATA COLLECTION

Outcome variables were assessed at baseline and after the intervention. Ten-year ASCVD risks were measured using a tool for risk assessment and health guidance on cardiovascular and cerebrovascular diseases in Chinese people developed by the Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in China (China-PAR) project. This tool is suitable for people over 20 years old with no history of cardiovascular or cerebrovascular diseases (16,17). To calculate the 10-year-ASCVD risk, we logged into <https://www.cvdrisk.com.cn/ASCVD/Eval> and provided data on age, gender, place of residence, waist circumference, TC, HDL-C, SBP, DBP, whether the patient used antihypertensive drugs, whether the patient was diagnosed as having diabetes, whether the patient smoked, and whether the patient had a family history of cardiovascular disease.

STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analyses were performed using the SPSS Advanced Statistics version 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA). The Shapiro-Wilk test and Levene’s test were used to test the normal distribution and homogeneity of variance, respectively. The measurement data of the normal distribution were expressed as mean and standard deviation. Within-group changes after the intervention were estimated using a paired *t*-test. One-way ANOVA was used to compare the difference between the two interventions. The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 61 participants were enrolled in this study whereas 59 participants (26 men and 33 women) completed the study; 1 patient left the study at week 1 due to a work conflict and 1 patient left the study at week 2 due to physical reasons. A flowchart of participant enrollment and follow-up procedures is provided in figure 1. The characteristics of participants are summarized in table II. The mean age of the population was 69.03 (4.12) years, with 42.4 % of male and 100 % of elderly people. All patients suffered from hypertension and type-2 diabetes.

Table I. Nutrient composition of CM-DASH recipes (without salt)

Food		Mass quantity (g)	Energy (KJ)	Protein (g)	Fat (g)	Carbohydrates (g)	Sodium (mg)	Dietary fiber (g)	Cholesterol (mg)
Breakfast	Graham bread	100	272.5	9	1.8	50.6	603	5.6	1
	Low-fat milk	250	112	8.5	3.3	12.5	167.5	0.0	12.5
	Eggs	50	63	5.9	3.9	1.2	57.9	0.0	264.0
	Total	400	447.5	23.4	9	64.3	828.4	5.6	277.5
Lunch	Rice	45.0	156.0	3.3	0.4	35.0	1.7	0.3	0.0
	Grits	10.0	34.5	0.8	0.3	7.6	0.2	0.4	0.0
	Red bean	10.0	30.9	2.0	0.1	6.3	0.2	0.8	0.0
	Chicken breast	40.0	53.3	7.7	2.0	1.0	13.7	0.0	32.8
	Pork lean	40.0	57.0	8.1	2.5	0.6	23.0	0.0	32.4
	Celery	50.0	6.9	0.4	0.1	1.5	53.3	0.4	0.0
	Bean curd	50.0	75.0	7.9	3.9	2.5	117.0	0.4	0.0
	Green beans	100.0	27.3	1.9	0.4	5.5	8.3	1.5	0.0
	Carrot	100.0	42.0	1.4	0.2	9.9	24.3	1.3	0.0
	Oil	15.0	135.0	0.0	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Total	460	619.3	33.6	24.9	70.1	754.4	5.1	65.2
Dinner	Rice	45.0	156.0	3.3	0.4	35.0	1.7	0.3	0.0
	Grits	10.0	34.5	0.8	0.3	7.6	0.2	0.4	0.0
	Red bean	10.0	30.9	2.0	0.1	6.3	0.2	0.8	0.0
	Chicken breast	40.0	53.3	7.7	2.0	1.0	13.7	0.0	32.8
	Pork lean	40.0	57.0	8.1	2.5	0.6	23.0	0.0	32.4
	Carrot	50.0	21.0	0.7	0.1	5.0	12.2	0.7	0.0
	Green peppers	50.0	11.0	0.4	0.2	2.6	3.5	0.0	0.0
	Cauliflower	100.0	20.0	1.7	0.1	3.8	25.9	1.0	0.0
	Cowpeas	100.0	28.0	2.8	0.3	5.7	2.1	2.2	0.0
	Oil	15.0	135.0	0.0	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Total	462.5	548.1	27.6	21.0	67.8	595.2	5.4	65.2
Total		1,320	1,612.1	84.4	54.9	201.8	1,152.6	16.1	407.9

Tables III and IV show the effects of LSSG and NSSG on the observation index. The within-group analysis showed that, compared to baseline, the LSSG significantly decreased their 10-year ASCVD risk (-1.78 %; $p = 0.000$), BMI (-0.25; $p = 0.040$), SBP (-14.32 mmHg; $p = 0.000$), DBP (-6.32 mmHg; $p = 0.000$), FBG (-0.75 mmol/L; $p = 0.013$), PBG (-4.50 mmol/L; $p = 0.000$), urinary sodium (-23.41 mmol/day; $p = 0.015$) and so-

dium/potassium (-1.28; $p = 0.000$); the NSSG significantly decreased their 10-year ASCVD risk (-1.17 %; $p = 0.000$), SBP (-10.98 mmHg; $p = 0.000$), DBP (-5.24 mmHg; $p = 0.000$), FBG (-0.69 mmol/L; $p = 0.030$), PBG (-2.42 mmol/L; $p = 0.000$), TC (-0.38 mmol/L; $p = 0.042$) and NHDL-C (-0.37 mmol/L; $p = 0.038$). Besides, the LSSG significantly increased their HC (4.10 cm; $p = 0.000$) and urinary potassium (11.51 mmol/day;

Table II. Baseline characteristics of patients*

Variables	LSSG (n = 30)	NSSG (n = 29)
Age (years)	70.00 (4.24)	68.03 (3.82)
Male, No. (%)	11 (36.7)	14 (48.3)
Han nationality, No. (%)	30 (100.0)	29 (100.0)
Never tried DASH, No. (%)	30 (100.0)	29 (100.0)
Smoking, No. (%)	3 (10)	6 (20.69)
Drinking, No. (%)	1 (3.33)	2 (6.90)
Hypertension, No. (%) [†]	30 (100)	29 (100)
SBP (mmHg)	139.72 (15.98)	134.79 (15.24)
DBP (mmHg)	79.07 (8.89)	79.95 (8.45)
Diabetes, No. (%) [‡]	30 (100)	29 (100)
FBG (mmol/L)	8.64 (1.85)	7.99 (2.26)
PBG (mmol/L)	14.55 (4.44)	11.06 (3.89)
Height (cm)	156.91 (8.51)	157.61 (7.89)
Weight (kg)	62.34 (8.54)	62.67 (7.40)
BMI (kg/cm ²)	25.33 (3.08)	25.19 (1.99)
Waist circumference (cm)	84.80 (8.47)	84.86 (6.49)
Hip circumference (cm)	92.13 (5.59)	92.48 (5.70)
WHR	0.92 (0.05)	0.92 (0.04)

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FBG: fasting blood glucose; PBG: postprandial blood glucose; BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip rate. *Values are expressed as mean (SD) or frequency (%). [†]Hypertension was defined as an average systolic blood pressure > 140 mmHg or an average diastolic blood pressure > 90 mmHg. [‡]Diabetes was defined as fasting blood-glucose ≥ 7.0 mmol/L or postprandial blood-glucose ≥ 11.1 mmol/L.

$p = 0.028$), while the NSSG significantly increased their HC (4.10 cm; $p = 0.002$) and WC (1.51 cm; $p = 0.007$).

The between-group analysis results did not show any statistically significant differences for any observation index except for urinary sodium/potassium (0.10; $p = 0.042$).

DISCUSSION

Numerous studies have shown that the DASH diet and avoidance of high salt intake are protective factors for cardiovascular disease risk and hypertension (8,18), which may be related to the DASH diet's high levels of fruits, vegetables and potassium, and low levels of sodium, saturated fatty acids and sugars. Saturated fat is associated with high levels of inflammation, which may be a cause of CVD risk and insulin resistance (19). A diet high in free sugars contributes to fat regeneration and liver fat, and the

conversion of free sugars and refined starches to fat produces saturated fat, which is a known risk factor for cardiovascular disease (20-22). Fruits and vegetables are beneficial because they are sources of dietary fiber, vitamins, minerals, and antioxidants (23,24). Research has emphasized that dietary fiber benefits cardiovascular health by improving blood lipids and lowering blood pressure; low dietary fiber intake is associated with a higher risk of cardiovascular disease (25-28). Studies have proven that potassium intake significantly reduced blood pressure in various populations without changing sodium intake (29,30). A meta-analysis of 12 studies indicated that an increased potassium intake and decreased sodium/potassium ratio were associated with reduced risk of hypertension, cardiovascular disease, and especially stroke (30).

However, current studies on the relationship between sodium intake and cardiovascular disease are still controversial, mainly whether there is a J-shaped curve. Multiple studies have confirmed that excessive sodium intake is closely related to hypertension and increased risk of CVD, but some studies have shown that long-term low sodium intake may result in activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which may lead to an increased risk of CVD (31). In this study, after 8 weeks of the CM-DASH diet formula and low sodium salt intervention, the blood pressure, blood glucose, and cardiovascular disease risk of subjects showed a trend of decline. This may be due to the fact that the urinary sodium excretion of subjects was 3.5 g/day and 3 g/day before and after the intervention, respectively, which are higher than the J-type curve low sodium intake. Besides, this study lasted only for 8 weeks, and long-term effects need further research.

In addition, the within-group comparison showed that the waist circumference of subjects in the LSSG, and the waist circumference and hip circumference of subjects in the NSSG increased, while the BMI of subjects in the LSSG decreased. Considering that the weight of subjects in both groups decreased after the intervention (although not significantly), we believe that the measurement error might be caused by a thicker clothing of subjects.

Although urine sodium and urine sodium/potassium ratio decreased in the LSSG after the intervention, there was no significant difference in urine sodium between the LSSG and NSSG, which may indicate that the low-sodium formula salt with a sodium chloride content of 52 % has limited effects on reducing sodium intake, which is consistent with our expectation. However, for this study we chose to use this salt to avoid potential adverse effects that could result from excessive intake of potassium or inadequate sodium intake, also considering subject compliance. In addition, the urinary sodium of subjects in both groups was still higher than we suggested. Although subjects were advised to avoid other salty seasonings, a follow-up survey found that some subjects still used soy sauce and fermented black beans.

In any case, our study is important because it may benefit people at high risk of cardiovascular disease such as hypertension and diabetes. In addition, the economically feasible dietary therapy provided by this study may help reduce the burden of chronic disease.

Table III. Effects of 8 weeks of low-sodium salt and normal-sodium salt: within-group analysis*

Observation index	LSSG				NSSG			
	Mean (SD) at baseline	Mean (SD) after intervention	Intra-group effect size	p-value [†]	Mean (SD) at baseline	Mean (SD) after intervention	Intra-group effect size	p-value [†]
10-year ASCVD risks (%)								
Prediction (%)	13.07 (4.33)	11.31 (3.36)	-1.78	0.000	10.63 (3.11)	9.45 (2.58)	-1.17	0.000
< 10 % (8,11)	7.23 (1.52)	7.43 (1.63)	0.20	0.511	7.67 (1.80)	7.57 (1.87)	-0.10	0.684
≥ 10 % (22,18)	15.20 (2.72)	12.73 (2.62)	-2.47	0.000	12.43 (2.21)	10.59 (2.29)	-1.84	0.002
Weight (kg)	62.34 (8.54)	62.19 (8.77)	-0.14	0.599	62.67 (7.40)	61.96 (6.87)	-0.71	0.199
BMI (kg/cm ²)	25.33 (3.0)8	25.09 (3.14)	-0.25	0.040	25.19 (1.99)	25.13 (1.75)	-0.05	0.773
WC (cm)	84.80 (8.47)	86.31 (7.62)	1.51	0.064	84.86 (6.49)	87.50 (5.25)	2.64	0.007
HC (cm)	92.13 (5.59)	96.23 (5.81)	4.10	0.000	92.48 (5.70)	95.28 (5.33)	2.79	0.002
WHR	0.92 (0.05)	0.90 (0.07)	-0.02	0.073	0.92 (0.04)	0.92 (0.04)	0.00	0.971
SBP (mmHg)	139.72 (15.98)	125.40 (9.96)	-14.32	0.000	134.79 (15.24)	123.81 (12.18)	-10.98	0.000
DBP (mmHg)	79.07 (8.89)	72.75 (7.43)	-6.32	0.000	79.95 (8.45)	74.71 (7.09)	-5.24	0.000
FBG (mmol/L)	8.64 (1.85)	7.90 (1.69)	-0.75	0.013	7.99 (2.26)	7.30 (1.80)	-0.69	0.030
PBG (mmol/L)	14.55 (4.44)	10.05 (3.43)	-4.50	0.000	11.06 (3.89)	8.64 (2.85)	-2.42	0.000
TG (mmol/L)	1.70 (1.07)	1.54 (0.91)	-0.16	0.180	1.87 (1.16)	1.80 (1.13)	-0.08	0.588
TC (mmol/L)	4.82 (0.96)	4.68 (0.9)0	-0.15	0.199	5.08 (1.23)	4.70 (1.24)	-0.38	0.042
HDL-C (mmol/L)	1.28 (0.33)	1.30 (0.34)	0.02	0.484	1.23 (0.25)	1.22 (0.27)	-0.01	0.756
NHDL-C (mmol/L)	3.55 (0.82)	3.38 (0.74)	-0.17	0.123	3.85 (1.08)	3.48 (1.10)	-0.37	0.038
LDL-C (mmol/L)	2.66 (0.78)	2.49 (0.55)	-0.17	0.132	2.76 (0.81)	2.55 (0.84)	-0.21	0.088
Urinary sodium (mmol/day)	153.95 (43.01)	130.54 (52.97)	-23.41	0.015	151.87 (52.62)	134.04 (55.80)	-17.83	0.091
Urinary potassium (mmol/day)	43.75 (18.27)	55.26 (24.76)	11.51	0.028	44.71 (17.12)	45.49 (19.89)	0.78	0.771
Sodium/Potassium	4.07 (1.98)	2.79 (1.43)	-1.28	0.000	3.64 (1.43)	3.18 (1.29)	-0.46	0.063

*Values are expressed as mean $\pm$ SD; [†]p-value from paired t-test; LSSG: low-sodium salt group; NSSG: normal-sodium salt group; ASCVD: arteriosclerotic cardiovascular disease; BMI: body mass index; WC: waist circumference; HC: hip circumference; WHR: waist-to-hip rate; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FBG: fasting blood glucose; PBG: postprandial blood glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; NHDL-C: non-high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

Table IV. Effects of 8 weeks of low-sodium salt and normal-sodium salt: between-group analysis*

Outcome measure	Mean (95 % CI) of post-intervention estimates [†]		p-value [‡]	Global effect size
	LSSG	NSSG		
10-year ASCVD risks (%)	10.51 (9.90 to 11.12)	10.28 (9.67 to 10.90)	0.616	0.22
Weight (kg)	62.35 (61.52 to 63.18)	61.80 (60.96 to 62.64)	0.359	0.55

(Continues on next page)

Table IV (Cont.). Effects of 8 weeks of low-sodium salt and normal-sodium salt: between-group analysis*

Outcome measure	Mean (95 % CI) of post-intervention estimates [†]		p-value [‡]	Global effect size
	LSSG	NSSG		
BMI (kg/cm ²)	25.02 (24.72 to 25.32)	25.20 (24.90 to 25.50)	0.395	-0.18
WC (cm)	86.33 (84.88 to 87.79)	87.48 (86.00 to 88.96)	0.272	-1.15
HC (cm)	96.35 (94.79 to 97.90)	95.16 (93.58 to 96.74)	0.289	1.18
WHR	0.90 (0.88 to 0.92)	0.92 (0.90 to 0.94)	0.115	-0.02
SBP (mmHg)	124.39 (121.05 to 127.72)	124.86 (121.47 to 128.25)	0.844	-0.47
DBP (mmHg)	73.01 (71.10 to 74.91)	74.44 (72.51 to 76.38)	0.294	-1.44
FBG (mmol/L)	7.71 (7.23 to 8.20)	7.49 (7.00 to 7.98)	0.517	0.23
PBG (mmol/L)	7.45 (6.93 to 7.97)	7.76 (7.23 to 8.30)	0.419	-0.32
TG (mmol/L)	1.60 (1.36 to 1.84)	1.73 (1.49 to 1.97)	0.429	-0.13
TC (mmol/L)	4.77 (4.50 to 5.04)	4.60 (4.33 to 4.88)	0.408	0.16
HDL-C (mmol/L)	1.28 (1.22 to 1.35)	1.24 (1.18 to 1.31)	0.381	0.04
NHDL-C (mmol/L)	3.47 (3.22 to 3.73)	3.38 (3.11 to 3.64)	0.591	0.10
LDL-C (mmol/L)	2.52 (2.32 to 2.71)	2.52 (2.33 to 2.72)	0.965	-0.01
Urinary sodium (mmol/day)	55.52 (48.01 to 63.02)	45.22 (37.59 to 52.86)	0.059	10.29
Urinary potassium (mmol/day)	129.98 (112.42 to 147.54)	134.62 (116.76 to 152.48)	0.712	-4.64
Sodium/Potassium	2.69 (2.29 to 3.08)	3.29 (2.89 to 3.69)	0.036	-0.60

*Values are expressed as mean (95 % CI); [†]Mean (95 % CI) from one-way ANOVA; [‡]p-value from one-way ANOVA; LSSG: low-sodium salt group; NSSG: normal-sodium salt group; ASCVD: arteriosclerotic cardiovascular disease; BMI: body mass index; WC: waist circumference; HC: hip circumference; WHR: waist/hip ratio; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FBG: fasting blood glucose; PBG: postprandial blood glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; NHDL-C: non-high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

This current study has several limitations. First of all, its small sample size may hide some relevant findings. Second, 52 % low-sodium formula salt has limited effects on reducing sodium intake. Third, 8 weeks of intervention were not enough to detect changes in certain indicators.

CONCLUSION

Salt limits and DASH diets reduce the risk of cardiovascular disease while low-sodium salt containing 52 % sodium chloride did not significantly lower the risk of cardiovascular disease when compared to regular salt. Due to the limitations of the research, additional studies will be necessary to confirm our findings.

REFERENCES

- Hu C, Jia W. Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication. *Diabetes* 2018;67(1):3-11. DOI: 10.2337/dbi17-0013
- Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310(9):948-59. DOI: 10.1001/jama.2013.168118
- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28(8):463-8. DOI: 10.1038/jhh.2013.140
- Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1976;38(6):786-800. DOI: 10.1016/0002-9149(76)90357-x
- Yadav D, Kim SJ, Kim JR, Cho KH. Correlation among lipid parameters, pulse wave velocity and central blood pressure in young Korean population. *Clin Exp Hypertens* 2019;41(1):20-7. DOI: 10.1080/10641963.2018.1441856
- Adamu UG, Okuku GA, Oladele CO, Abdullahi A, Oduh JI, Fasae AJ. Serum lipid profile and correlates in newly presenting Nigerians with arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:763-8. DOI: 10.2147/VHRM.S50690
- Stevens W, Peneva D, Li JZ, Liu LZ, Liu G, Gao R, et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China. *BMC Health Serv Res* 2016;16:175. DOI: 10.1186/s12913-016-1420-8
- Soltani S, Shirani F, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes Rev* 2016;17(5):442-54. DOI: 10.1111/obr.12391
- Rai SK, Fung TT, Lu N, Keller SF, Curhan GC, Choi HK. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j1794. DOI: 10.1136/bmj.j1794

10. Park YM, Steck SE, Fung TT, Zhang J, Hazlett LJ, Han K, et al. Mediterranean diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) style diet, and metabolic health in U.S. adults. *Clin Nutr* 2017;36(5):1301-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.018
11. Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S, Stamatakis E, Louie J, Cheung NW, et al. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10(6):698. DOI: 10.3390/nu10060698
12. Bathrellou E, Kontogianni MD, Chrysanthopoulou E, Georgousopoulou E, Chrysoshoou C, Pitsavos C, et al. Adherence to a DASH-style diet and cardiovascular disease risk: The 10-year follow-up of the ATTICA study. *Nutr Health* 2019;25(3):225-30. DOI: 10.1177/0260106019862995
13. Guidelines for the prevention and treatment of hypertension in China (2018 Revision). *Chinese Journal of Cardiology* 2019;1:24-56. DOI: CNKI:SUN: XIXG.0.2019-01-003
14. Chinese type 2 diabetes prevention guide (2017 edition). *Chinese journal of practical internal medicine* 2018;4:292-344. DOI: 10.19538/j.k2018040108
15. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2012.
16. Yang X, Li J, Hu D, Chen J, Li Y, Huang J, et al. Predicting the 10-Year Risks of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Chinese Population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China). *Circulation* 2016;134(19):1430-40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367
17. Yang XL, Chen JC, Li JX, Cao J, Lu XF, Liu FC, et al. Risk stratification of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese adults. *Chronic Dis Transl Med* 2016;2(2):102-9. DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.10.001
18. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021;385(12):1067-77. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675
19. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(12):1060-80. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.010
20. Nuno DW, Lamping KG. Dietary Fatty Acid Saturation Modulates Sphingosine-1-Phosphate-Mediated Vascular Function. *J Diabetes Res* 2019;2019:2354274. DOI: 10.1155/2019/2354274
21. Nuno DW, Lamping KG. Dietary Fatty Acid Saturation Modulates Sphingosine-1-Phosphate-Mediated Vascular Function. *J Diabetes Res* 2019;2019:2354274. DOI: 10.1155/2019/2354274
22. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, Peluzio M do C, Alfenas R de C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr* 2012;108(5):801-9. DOI: 10.1017/S0007114512001213
23. Alissa EM, Ferns GA. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(9):1950-62. DOI: 10.1080/10408398.2015.1040487
24. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017;46(3):1029-56. DOI: 10.1093/ije/dyw319
25. Sánchez-Muniz FJ. Dietary fibre and cardiovascular health. *Nutr Hosp* 2012;27(1):31-45. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100005
26. Huang T, Xu M, Lee A, Cho S, Qi L. Consumption of whole grains and cereal fiber and total and cause-specific mortality: prospective analysis of 367,442 individuals. *BMC Med* 2015;13:59. DOI: 10.1186/s12916-015-0294-7. Erratum in: *BMC Med*. 2015;13:85.
27. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3988. DOI: 10.3390/ijms19123988
28. Korcz E, Kerényi Z, Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct* 2018;9(6):3057-68. DOI: 10.1039/c8fo00118a
29. Chatterjee R, Colangelo LA, Yeh HC, Anderson CA, Daviglius ML, Liu K, et al. Potassium intake and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetologia* 2012;55(5):1295-303. DOI: 10.1007/s00125-012-2487-3
30. Gonçalves C, Abreu S. Sodium and Potassium Intake and Cardiovascular Disease in Older People: A Systematic Review. *Nutrients* 2020;12(11):3447. DOI: 10.3390/nu12113447
31. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Evidence relating sodium intake to blood pressure and CVD. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(10):529. DOI: 10.1007/s11886-014-0529-9



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Beneficios del seguimiento telemático en la pérdida de peso de pacientes con sobrepeso y obesidad en tiempos de confinamiento

Benefits of telematic monitoring for weight loss in overweight and obese patients in times of confinement

Isabel Higuera Pulgar, Isabel Yagüe Lobo, Elena Sánchez Campayo, Lorena López-Lora, María Currás Freixes, Magdalena de la Higuera López-Frías

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Resumen

Introducción: la pandemia originada en 2019 por el SARS-CoV-2 supuso un cambio en los hábitos de alimentación y ejercicio físico por causa de las medidas de confinamiento domiciliario. El seguimiento de pacientes en tratamiento de pérdida de peso mediante una consulta telemática podría ser una herramienta útil para prevenir el fracaso terapéutico.

Objetivo: describir la evolución de los parámetros antropométricos de pacientes en seguimiento para pérdida de peso mediante una consulta telemática.

Métodos: estudio prospectivo en 2 tiempos (antes y después del confinamiento) de una intervención telemática sobre pacientes adultos en seguimiento habitual por sobrepeso y obesidad. Se analizaron las variables demográficas y los parámetros de composición corporal mediante bioimpedancia. Además se analizaron las diferencias en cuanto a presencia de tratamiento farmacológico adyuvante del tipo de los análogos de la hormona GLP1 (liraglutida o semaglutida). Las variables se estudiaron mediante la prueba de Wilcoxon, la U de Mann-Whitney y la correlación de Spearman. Se consideró la significación si $p \leq 0,05$.

Resultados: se incluyeron 97 pacientes. Antes del confinamiento, el 42,3 % presentaban sobrepeso ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), el 36,1 % tenían obesidad de grado I ($IMC = 30-34,9 \text{ kg/m}^2$), el 16,4 % la tenían de grado II ($IMC = 35-39,9 \text{ kg/m}^2$) y el 5,2 % tenían un $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. El 30,9 % presentaban prediabetes y el 9,3 % tenían diabetes de tipo 2. Entre ambas visitas presenciales, el 81,4 % de los pacientes perdieron un $4,2 \pm 3,4 \%$ del peso, con una disminución media significativa de la masa grasa de $3,16 \pm 4,4 \text{ kg}$. El grupo en tratamiento farmacológico con análogos de la hormona GLP-1 presentó una pérdida de masa grasa media significativamente superior sin pérdida de masa muscular esquelética significativa.

Conclusiones: el seguimiento telemático parece una herramienta útil para prevenir la ganancia de peso en los pacientes con restricción de la movilidad. Una intervención telemática que contenga consejo dietético y ejercicio como refuerzo de la dieta hipocalórica ayuda a conseguir perder peso, predominando el componente grasa. La presencia de un tratamiento farmacológico con análogos de la hormona GLP-1 parece ayudar significativamente al mantenimiento de la masa muscular esquelética durante la pérdida de peso.

Palabras clave:

Telemedicina. Composición corporal. Sobrepeso. Obesidad.

Recibido: 24/02/2022 • Aceptado: 26/03/2022

Conflictos de intereses: los autores no presentan conflictos de intereses.

Higuera Pulgar I, Yagüe Lobo I, Sánchez Campayo E, López-Lora L, Currás Freixes M, de la Higuera López-Frías M. Beneficios del seguimiento telemático en la pérdida de peso de pacientes con sobrepeso y obesidad en tiempos de confinamiento. Nutr Hosp 2022;39(4):786-793

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03910>

Correspondencia:

Isabel Higuera Pulgar. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra.
C/ Marquesado de Sta. Marta, 1. 28027 Madrid
e-mail: ihiguerap@unav.es

Abstract

Introduction: the pandemic originated by SARS-Cov-2 in 2019 led to eating habits and physical exercise changes due to home confinement measures. The follow-up of patients in treatment for weight loss through telematic consultation could be a useful tool to prevent treatment failure.

Objective: to describe the evolution of anthropometric parameters of patients under follow-up for weight loss through telematic consultation.

Methods: a two-stage prospective study (before and after confinement) with a telematic intervention in adult patients under regular follow-up for overweight and obesity. Demographic variables and body composition parameters were analyzed by bioimpedance. In addition, the differences in the presence of drug treatment with GLP-1 hormone (liraglutide or semaglutide) adjuvants were also analyzed. The variables were studied using Wilcoxon's test, Mann-Whitney U-test, and Spearman's correlation. Significance was considered for $p \leq 0.05$.

Results: a total of 97 patients were included, before confinement 42.3 % were overweight (BMI < 30 kg/m²), 36.1 % were obese grade I (BMI = 30-34.9 kg/m²), 16.4 % were obese grade II (BMI = 35-39.9 kg/m²), and 5.2 % had BMI > 40 kg/m². In all, 30.9 % had prediabetes and 9.3 % had type-2 diabetes. Between both consultations, 81.4 % of patients lost 4.2 ± 3.4 % of their weight, with a significant mean decrease in fat mass of 3.16 ± 4.4 kg. The group on pharmacological treatment with GLP-1 hormone analogs presented a significantly higher average fat loss without significant loss of skeletal muscle mass.

Conclusions: telematic monitoring seems to be a useful tool to prevent weight gain in patients with restricted mobility. A telematic intervention that contains dietary advice and exercise, as a reinforcement to hypocaloric diet, helps to achieve weight loss with a predominant fat component. The presence of drug treatment with GLP-1 hormone analogues appears to significantly help maintain skeletal muscle mass during weight loss.

Keywords:

Telemedicine. Body composition. Overweight. Obesity.

INTRODUCCIÓN

La pandemia originada en 2019 por el SARS-CoV-2 obligó a los gobiernos a exigir el confinamiento domiciliario de los ciudadanos con el fin de frenar la propagación de la enfermedad. Estas medidas supusieron un cambio en los hábitos de vida de la población europea, en la que se observó que la frecuencia de la compra "presencial" de alimentos disminuía, aumentando la compra *online* con un mayor consumo de grasas, dulces y alcohol en el domicilio, así como una disminución notable de los niveles de actividad física. Esto ocasionó cambios en el peso y la composición corporal de la población (1,2). En este sentido fueron varios los organismos oficiales que lanzaron recomendaciones orientativas a la población para fomentar el mantenimiento de un estilo de vida saludable (3-6).

Las personas con obesidad tienen un 46 % más de riesgo de contagio por SARS-CoV-2 en comparación con las personas con normopeso. En caso de sufrir COVID-19, presentan el doble de riesgo de requerir hospitalización (7). Además, la presencia de obesidad se ha asociado a riesgos progresivamente mayores de muerte intrahospitalaria o ventilación mecánica en comparación con los individuos con peso normal (8,9), por lo que parece de interés realizar un especial seguimiento de aquellos pacientes que la presentan durante este periodo concreto de tiempo.

En España se estima que el 21,6 % de la población adulta se encuentra en el rango de obesidad (10). Para el abordaje de la pérdida de peso se proponen modificaciones del estilo de vida que favorezcan el déficit calórico. Entre ellas se incluyen: evitar el sedentarismo fomentando la práctica regular de ejercicio físico programado o modificar la dieta. Además, en la actualidad disponemos de fármacos muy efectivos que ayudan a la pérdida ponderal, como los análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (11).

El confinamiento podría suponer un problema para llevar a cabo las indicaciones comentadas pero, por otro lado, aumentar el tiempo en casa podría considerarse como una oportunidad para la planificación de la alimentación y el ejercicio físico adaptado. El acceso a un profesional sanitario telemático formado en

nutrición y dietética (12,13), que aporte estrategias globales, podría facilitar la adaptación de los hábitos en estos momentos para mejorar los objetivos de salud, entre ellos la pérdida de peso y masa grasa.

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio prospectivo de todos aquellos pacientes adultos (> 18 años) en seguimiento habitual por sobrepeso y obesidad en las consultas de nutrición de la Clínica Universitaria de Navarra en Madrid, que acudieron a la consulta de nutrición tras haber pasado el periodo de confinamiento domiciliario. Concretamente, se compararon los datos entre la visita realizada en enero-marzo de 2020 (preconfinamiento) y la realizada posteriormente en los meses de mayo-junio de 2020 (posconfinamiento).

Durante el intervalo entre las visitas presenciales (pre y posconfinamiento) se realizó una intervención telemática (mediante consulta telefónica o videollamada y correo electrónico) con al menos 1-4 contactos, donde se les ofrecieron recomendaciones de educación nutricional para el cambio de hábitos que precisaba la adaptación a una situación de confinamiento y que contaba con un reajuste individualizado de la energía a ingerir, los conceptos a trabajar, como el apetito emocional y la alimentación consciente (Anexos 1 y 2), menús, enlaces de páginas web con recetas y opciones de ejercicio físico para realizar en domicilio, como las realizadas por los miembros del Grupo de Estudio de Ejercicio en Obesidad de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, así como de otros expertos (14).

Se recogieron las variables demográficas de sexo y edad, así como la presencia de comorbilidad destacada (prediabetes o diabetes) y de tratamientos farmacológicos adyuvantes en la pérdida de peso, del tipo de los análogos de la hormona GLP-1 (liraglutida o semaglutida). Se establecieron 2 grupos de estudio según la presencia de tratamiento farmacológico, que fue prescrito y seguido por el médico especialista en endocrinología y nutrición. El grupo 1 sin tratamiento farmacológico y el grupo 2 con tratamiento farmacológico.

Todos los pacientes habían sido atendidos en la consulta de una dietista-nutricionista al menos en una ocasión de manera presencial, con valoración nutricional completa (antropométrica e historia dietética) antes del confinamiento, y se encontraban bajo tratamiento dietético con una pauta alimentaria personalizada que suponía un déficit calórico diario de 500 kcal sobre el gasto energético total, calculado mediante la ecuación de Harris-Benedict (17) con aplicación del factor relativo a la actividad de la vida diaria.

Para medir las variables de composición corporal —peso, masa grasa, masa magra, masa muscular esquelética y agua corporal total— se usó el equipo de bioimpedancia (BIA) tetrapolar y multifrecuencia SECA 515/514® (15,16). La talla se midió mediante el tallímetro modelo SECA 274 con el paciente en bipedestación y la cabeza colocada en el plano de Francfort. Para clasificar el grado de obesidad de los pacientes se usó el índice de masa corporal (IMC) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. La circunferencia de la cintura (CC) se midió mediante una cinta métrica ergonómica marca SECA 201, con una precisión de hasta 1 milímetro, a nivel del borde superior de la cresta iliaca. Se consideró el perímetro de cintura elevado si ≥ 88 cm para las mujeres y si ≥ 102 cm para los hombres (10).

Los datos se procesaron en una base de datos y se analizaron estadísticamente mediante el software IBM SPSS (versión 21). La normalidad de la distribución de las variables se comprobó usando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilkes. Las variables categóricas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas con distribución paramétrica se describen con media y desviación estándar, mientras que las no paramétricas se expresan como mediana y rango intercuartílico.

La evolución en los parámetros antropométricos se estudió mediante la prueba de Wilcoxon. Las relaciones entre las variables antropométricas y el sexo se estudiaron mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Para el análisis comparativo entre el grupo con intervención telemática (grupo 1) y el grupo con intervención telemática y con tratamiento de análogos de GLP-1 (grupo 2), las variables se estudiaron mediante el test de la U de Mann-Whitney y sus correlaciones mediante el coeficiente de correlación de Spearman o el ANOVA. Se consideró significativa toda $p < 0,05$.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron 97 pacientes con una edad media de 54 ± 12 años, teniendo el 6,2 % entre 70 y 75 años. Las mujeres representaban el 51,5 % de la muestra. Del total de pacientes, el 30,9 % presentaban prediabetes y el 9,3 % diabetes de tipo 2. En relación al tratamiento farmacológico (grupo 2) con análogos de GLP-1 ($n = 58$ pacientes), el 24,7 % tenía una pauta diaria de Saxenda® (liraglutida) y el 6,2 % una pauta semanal de Ozempic® (semaglutida).

El 42,3 % de la población estudiada presentaba sobrepeso (IMC: 25-29,99 kg/m²), el 36,1 % estaba en el rango de obesidad de grado I (IMC entre 30 y 34,99 kg/m²), el 16,5 % en el rango de obesidad de grado II (IMC entre 35 y 39,99 kg/m²) y el 5,2 % presentaban IMC de obesidad de grado III (IMC > 40 kg/m²) en el momento de la visita preconfinamiento. El 60,6 % de los varones presentaban una CC ≥ 102 cm (media de $106,8 \pm 13,3$ cm) y el 81,6 % de las mujeres una CC ≥ 88 cm (media de $98,5 \pm 9,9$ cm).

COMPOSICIÓN CORPORAL

Los parámetros de la composición corporal de los pacientes preconfinamiento y posconfinamiento se pueden observar en la tabla I. El tiempo medio transcurrido entre dichas mediciones fue de 107 ± 30 días. Solo el 18,6 % de los pacientes ganaron peso, una media de $2 \pm 1,9$ kg. El resto de los pacientes presentaron pérdida de peso (media de $4,2 \pm 3,4$ % entre la visita preconfinamiento y la posconfinamiento), que fue superior al 5 % del peso en el 33,3 % de ellos. Los pacientes consiguieron una disminución media significativa del peso de $3,95 \pm 3,63$ kg, con una pérdida de masa grasa de $3,16 \pm 4,4$ kg, una disminución de masa magra de $0,4 \pm 2,4$ kg, siendo la de masa muscular esquelética de $0,09 \pm 3,9$ kg y la de agua de $0,5 \pm 1,6$ kg. La circunferencia de la cintura disminuyó significativamente en $1,9 \pm 4,3$ cm. La pérdida de peso se correlacionó con la pérdida de masa grasa ($p = 0,001$ con $R^2 = 0,534$) (Fig. 1), así como

Tabla I. Descripción de la composición corporal del total de los pacientes

Variables	Preconfinamiento	Posconfinamiento	Valor de p
Peso (kg)	$88,9 \pm 16,8$	$86 \pm 15,5$	0,058
IMC (kg/m ²)	$31,5 \pm 4,3$	$30,5 \pm 4$	0,057
Circunferencia de cintura (cm)	102 ± 12	100 ± 11	0,163
Masa grasa, kg (%)	$34,9 \pm 9,7$ (39 ± 7)	$33 \pm 9,7$ (38 ± 7)	0,058 (0,196)
Masa magra, kg (%)	$53,4 \pm 11,5$ (60 ± 6)	$53,2 \pm 11,5$ ($61,5 \pm 7$)	0,75 (0,19)
Masa muscular esquelética, kg (%)	$24,6 \pm 6,4$ ($27,2 \pm 3,7$)	$24,7 \pm 7$ ($27,5 \pm 3,9$)	0,28 (0,62)
Agua total, L (%)	$39,5 \pm 8,4$ ($44,3 \pm 5,1$)	$39,1 \pm 8,3$ ($44 \pm 5,4$)	0,61 (0,587)

con la pérdida de masa muscular ($p < 0,001$ con $R^2 = 0,02$) y agua ($p = 0,006$ con $R^2 = 0,133$).

El análisis, teniendo en cuenta el género, mostró que el 89,4 % de los varones consiguió una pérdida de peso con mediana de 3,5 [-6,2-0,95] kg, que fue significativa para la pérdida de masa grasa, de 2,9 [-5,8-0,0] kg ($p < 0,001$), y la de agua total de 0,58 [-1,2-0,2] L ($p = 0,032$). Además, el 70,2 % de las mujeres consiguieron perder peso con una mediana de 2,1 [-4,3-0,32] kg de peso, con una disminución de masa grasa de 1,6 [-3,37-0,5] kg ($p < 0,001$) y una pérdida de masa muscular de 0,3 kg [-0,6-0,26] (preconfinamiento: $20 \pm 3,1$ kg frente a posconfinamiento: $19,8 \pm 3,3$; $p = 0,026$). El 37 % de los varones y el 38,5 % de las mujeres consiguieron disminuir su circunferencia de cintura.

Entre los pacientes que perdieron peso existieron diferencias significativas entre el grupo 1 (sin tratamiento farmacológico con análogos de GLP-1) y el grupo 2 (con tratamiento farmacológico con análogos de GLP-1). Las diferencias de los resultados conseguidos se pueden observar en la tabla II. Cabe destacar que, mientras que la variación de la masa muscular en la pérdida de peso de los pacientes del grupo 1 fue significativa, no lo fue en aquellos pacientes en tratamiento con dieta y tratamiento con análogos de GLP-1 (Fig. 2).

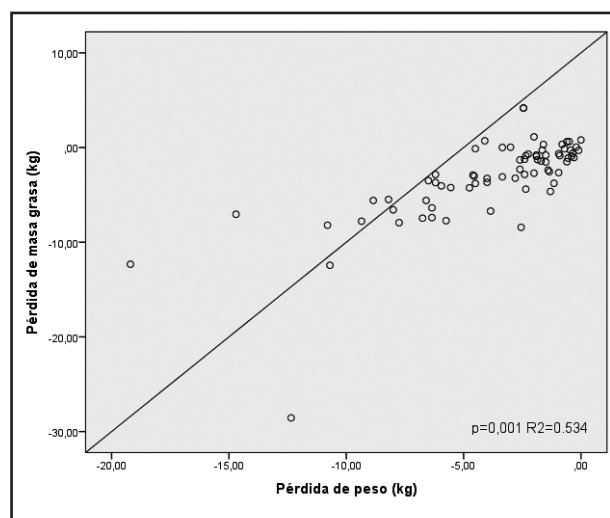


Figura 1.

Relación entre la pérdida de peso y la pérdida de masa grasa.

Tabla II. Diferencias entre parámetros antropométricos con y sin tratamiento con GLP-1

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Pérdida de peso (kg)	-3,2 ± 2,9	-5,7 ± 4,4	0,005
Pérdida de masa grasa (kg)	-2 ± 2,7	-5,6 ± 6,1	0,001
Pérdida de CC (cm)	-0,8 ± 3,7	-4 ± 4,7	0,017

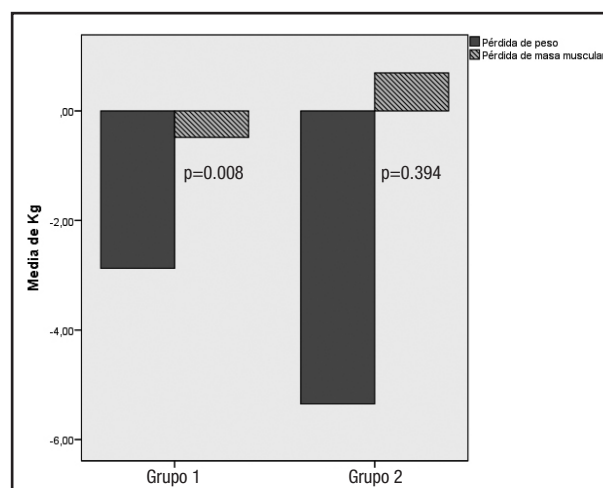


Figura 2.

Diferencia entre grupos de pérdida de peso y masa muscular.

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19, provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, supuso una emergencia sanitaria mundial. En España, el primer caso de coronavirus se detectó el 31 de enero de 2020 en La Gomera (Canarias), y el primer fallecido se registró el 13 de febrero de 2020 en Valencia.

Ante la rápida progresión de la infección, el gobierno decretó el estado de alarma el día 14 de marzo de 2020 en todo el país, lo que supuso la limitación de la libre circulación y movimientos de los ciudadanos, que solo podían salir para actividades indispensables, y el cierre de los establecimientos de servicios no considerados esenciales. Esta situación se prolongó hasta principios de mayo de 2020, cuando comenzó la denominada “desescalada”. En este periodo, dividido en varias fases, cada comunidad autónoma realizó progresivamente su vuelta a la “nueva normalidad” dependiendo de la evolución de la pandemia en sus territorios.

Nuestro departamento, formado por facultativos médicos especialistas en endocrinología y nutrición, enfermeras, auxiliares de enfermería y dietistas-nutricionistas, quedó reducido al personal mínimo para desarrollar el trabajo presencial intrahospitalario, y se llevó a cabo una asistencia principalmente telemática para el seguimiento de nuestros pacientes de consultas, entre ellos los pacientes con sobrepeso y obesidad. En el seguimiento telemático se ofrecieron unas pautas de dieta en la misma línea que otros grupos (18), donde se potenció la ingesta de carbohidratos de bajo índice glucémico como las legumbres, frutas y verduras, potenciando el consumo de grasas saludables, como frutos secos naturales, aguacate y aceite de oliva virgen extra o de pescado azul. Todo ello en el contexto de promocionar el déficit calórico para lograr la pérdida de peso.

Este contacto telemático permitía resolver dudas a los pacientes, además de mantener la motivación para el cambio de hábitos en continuidad a pesar del confinamiento, lo que creemos

que favorece los resultados de nuestra muestra, que son distintos a los publicados por la Sociedad Española de Obesidad en un estudio realizado tras 1000 encuestas telefónicas realizadas a adultos mayores de 18 años por todo el territorio nacional entre el 26 de mayo y el 10 de junio de 2020 (19), donde se observó que un 44 % de los españoles aumentaron de peso durante el confinamiento (entre 1 y 3 kg) y que la mala alimentación y el sedentarismo se consideraron las principales causas de este incremento de peso. Es importante destacar que este estudio también observó que el nivel de ingresos y el nivel educativo fueron las variables que más influyeron en el aumento de peso durante el confinamiento, por lo que las razones de la discrepancia entre los datos aportados por la SEEDO y los nuestros parecen encontrarse en que nuestros pacientes ya habían iniciado el proceso de cambio de hábitos que conlleva un déficit energético diario, que fue reforzado mediante la asistencia telemática, y que la gran mayoría presentan un nivel económico y educativo alto. Por ello, parece relevante destacar la importancia de la necesidad de poder acceder a los profesionales sanitarios en materia de nutrición y dietética en nuestro entorno, para mejorar resultados de salud a nivel de salud pública. España es uno de los pocos países de la Unión Europea que no incluye dietistas-nutricionistas dentro de sus estructuras sanitarias (20,21).

En este sentido, nuestros datos apoyan los obtenidos por otros grupos, como el de Rodríguez-Pérez C y colaboradores (22). Este grupo evaluó los cambios en los hábitos de consumo de alimentos de la población española durante el confinamiento basándose en una encuesta vía *web* dirigida a la población general adulta. El cuestionario incluía datos demográficos, antropométricos, relacionados con la ingesta de alimentos procesados o con cambios en las elecciones habituales de alimentos, usando el MEDAS (dieta mediterránea-MedDiet Adherence Screener) como referencia de una dieta saludable. La mayoría de sus participantes fueron adultos con estudios universitarios y cuyas elecciones de alimentos incluyeron una mayor ingesta de frutas, verduras o legumbres, y una menor ingesta de carnes rojas, alcohol, frituras o bollería en comparación con sus hábitos habituales. La puntuación MEDAS (que va de 0 a 14, donde una puntuación más alta refleja una mayor adherencia a la dieta mediterránea) aumentó significativamente durante el confinamiento. Este estudio, de participación voluntaria, también demuestra que el interés por la alimentación saludable, como ocurre con nuestro grupo, resulta ser un factor importante para conseguir objetivos de modificación de hábitos. Estos resultados han sido observados por otros grupos nacionales (23), entre los que cabe destacar que el confinamiento propició otro de los pilares de la dieta mediterránea, que es la práctica de cocinar en casa. Esta variable no fue recogida para nuestro estudio pero sí fue una de las recomendaciones de alimentación trabajadas durante el seguimiento telemático.

Otro de los objetivos que se trabajaron durante el seguimiento telemático fue la práctica de ejercicio habitual. Se han descrito que la reducción de la actividad física, junto a cambios en las pautas de dieta durante ese tiempo, pueden ocasionar cambios destacados en la composición corporal con pérdida

de masa muscular (más acentuada en personas mayores con mayor propensión a la sarcopenia) (24) y aumento en la masa grasa (25). En base a varios modelos de inactividad que incluyen desde el reposo en cama hasta la suspensión unilateral de las extremidades y la reducción escalonada del ejercicio físico, sabemos que el sedentarismo puede tener un impacto negativo en la salud a nivel de los sistemas muscular, cardiovascular, metabólico, endocrino y nervioso. La atrofia muscular se puede producir rápidamente, siendo detectable incluso tras dos días de inactividad. Por otra parte, esta falta de actividad también afecta la homeostasis de la glucosa con una reducción de la sensibilidad a la insulina sobre todo a nivel muscular, y el balance energético positivo se asocia con el depósito de grasas, la activación de la inflamación sistémica y la activación de las defensas antioxidantes, lo que puede a su vez agravar la pérdida muscular. Sin embargo, estas modificaciones podrían revertirse con la implementación de programas de ejercicio sencillo que se pueda realizar en casa, con ejercicios de resistencia muscular de baja o media intensidad (26). Nuestros resultados también parecen defender esta postura pues la pérdida de masa magra y muscular observada fue mínima en nuestra muestra, y pudiera estar justificada dentro del contexto de la pérdida de peso (27) y no por el sedentarismo que supuso el confinamiento, ya que la gran mayoría de nuestra serie expresó estar utilizando el tiempo que ahoraban en los desplazamientos habituales del domicilio al centro de trabajo para la realización de algún tipo de ejercicio en casa. Además, para facilitar el seguimiento de la práctica deportiva en el domicilio, se ha descrito que el tamaño de la vivienda (19) es uno de los factores a tener en cuenta para evitar la ganancia de peso durante el confinamiento y debe tenerse en cuenta para adecuar la prescripción de las recomendaciones de ejercicio individualizado.

Dentro de la mejoría observada en relación a los cambios en los parámetros antropométricos, se ha de tener en cuenta la limitación del momento en que se realizaron las mediciones, puesto que en cada paciente correspondió a unas semanas o meses distintos después de haber iniciado el proceso de pérdida de peso. Sin embargo, tanto esta como la disminución de la circunferencia de la cintura, en nuestra serie presenta resultados parecidos a los encontrados en otros estudios de duración similar (3 meses) (28), es decir, que la dieta hipocalórica y la adherencia a la misma a lo largo del tiempo siguen siendo claves para la mejora de estos parámetros. Cabe destacar las diferencias encontradas entre el grupo 1 y el grupo 2 pues, pese a la pequeña muestra, encontramos diferencias en la evolución de la composición corporal, donde el grupo en seguimiento con pauta de análogos de GLP-1 obtuvo mejores resultados que aquellos que solo seguían la dieta hipocalórica y recomendaciones de práctica deportiva (una diferencia media de 3 kg menos de grasa), que es similar a lo descrito por otros grupos utilizando la misma técnica de determinación de la composición corporal (29), al igual que con otras técnicas como la resonancia magnética (30). Además, hay que resaltar el efecto protector del tratamiento con GLP-1 frente a la disminución de la masa muscular durante la pérdida de peso, que se observa ligeramente en otros estudios (29) pero

no de manera tan destacada como en nuestros resultados, donde encontramos una tendencia a la ganancia media de masa muscular esquelética que no se observa en el grupo no tratado con el análogo de GLP-1.

Debemos aprovechar, tal y como recomiendan Buthani y Cooper (31), la oportunidad que tenemos al disponer de nuevas tecnologías de fácil acceso: redes sociales, plataformas *online*, etc., para ayudar a nuestros pacientes en su seguimiento hacia el cambio de hábitos de vida, incluyendo de manera integral sus circunstancias (nivel de estudios, nivel socioeconómico, tamaño de vivienda, dónde realiza las comidas habituales, nivel de cocina, tipo de trabajo presencial o teletrabajo, actividad física diaria y ejercicio) para ofrecerles el mejor tratamiento posible. Por ello,

y aunque los pacientes acuden normalmente de manera presencial a la consulta, se ha seguido manteniendo la posibilidad de este tipo de formato telemático con todos ellos. Ofrecer este recurso permitirá una mayor flexibilidad horaria a los pacientes, así como poder atender sus necesidades donde se encuentren.

Como conclusión, los datos del presente estudio ponen de manifiesto la importancia de una adecuada educación sanitaria en formato telemático, que presenta las ventajas de mayor flexibilidad y seguimiento, basada en medidas de estilo de vida saludables. Esta estrategia puede considerarse como un método sanitario que podría implementarse para la prevención de patologías prevalentes y evitables, con los consecuentes ahorros al sistema sanitario a largo plazo.

ANEXO 1. RECOMENDACIONES ADAPTADAS A LA SITUACIÓN DE CONFINAMIENTO DOMICILIARIO

RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS EN SITUACIÓN DE CONFINAMIENTO

La situación de confinamiento obliga a cambiar hábitos y rutinas, también en el ámbito de la alimentación: adquisición de alimentos, accesibilidad, preparación, horario de comidas... Es importante aceptar esta nueva situación y plantear nuevos hábitos y rutinas de alimentación, siempre desde la flexibilidad que esta situación exige y el compromiso por cuidar y poner en valor nuestro objetivo de salud.

RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS

- **RUTINAS.** Crea o ajusta una nueva rutina de comidas acorde a tu circunstancia personal, laboral, a la actividad física que realices y al apetito que presentes durante el día. Tener organizado un horario para tus comidas ayuda a crear puntos de inflexión a lo largo del día, y tener estructuradas unas rutinas a lo largo del día aporta sensación de control y seguridad ahora que hay que pasar tantas horas en casa.
- **AJUSTA LA INGESTA.** Escucha a tu cuerpo. Ajusta tu ingesta a tu sensación de hambre/saciedad. Es posible que tu apetito disminuya por la menor actividad física. No es necesario fraccionar la ingesta en un número determinado de comidas, puede que a media mañana o media tarde no sientas hambre, no tienes por qué comer nada. Lo realmente importante es que cada oportunidad que tengas de comer, elijas alimentos saludables en la cantidad adecuada para tu caso. Ajustar cantidades y grupos de alimentos: es probable que con la disminución de la actividad física diaria y el ejercicio, sea necesario ajustar las cantidades de tu plan de alimentación.
- **APETITO EMOCIONAL.** El apetito emocional es aquel que pretende atender una emoción (placentera o no) mediante la ingesta de alimentos. Es importante saber que la comida no va a dar respuesta a la situación que ha generado esta emoción. Es solo una solución pasajera, por lo que es importante pararnos a pensar en las necesidades que debemos atender y que se están manifestando mediante una emoción determinada. Buscar otras actividades que te distraigan, te calmen y te aporten tranquilidad puede ser de utilidad en estas situaciones. Y, si finalmente decides calmar una emoción con la comida, trata de cuidar la calidad.
- **CUIDA LA CALIDAD DE LA DIETA.** Rodéate de alimentos saludables, evitando los alimentos ultraprocesados. Los alimentos ultraprocesados tienen una alta densidad calórica, azúcares, grasas de mala calidad y/o sal. Por su alta palatabilidad favorecen un consumo excesivo y frecuente, desplazando a los alimentos de buena calidad nutricional (alimentos mínimamente procesados como frutas, verduras, cereal integral, legumbre, frutos secos, aceite de oliva, carne, pescado, huevos y lácteos sin azúcares añadidos).
- **ALIMENTACIÓN CONSCIENTE.** Trata de comer de manera consciente, convirtiendo el acto de comer en una experiencia sensorial donde pongas atención a la textura, el olor, el color y el sabor de los alimentos. En este sentido, es importante comer sin distracciones (pantallas), favorecer un clima positivo, una conversación distendida sin tensiones para favorecer este acto de alimentación consciente.

ANEXO 2. FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS RECOMENDADA			
Grupos de alimentos		Razones para incluir cada grupo en tu alimentación	Recomendación
Frutas y verduras	Verdura y/o ensalada	Incluye abundantes vegetales en tus comidas principales	Al menos 2 veces/día
	Fruta	Consume a diario fruta. Puedes incluirla en el desayuno, como snack, como postre o como ingrediente de algún plato	Al menos 3 veces/día
Farináceos	Arroz integral Pasta integral Patata Pan integral Cereal (avena, maíz, cereal inflado) sin azúcar Quinoa	Prioriza los farináceos integrales. Ajusta la cantidad a la actividad física que estés realizando. Pueden ser una buena opción para dar versatilidad a tus platos. En España solemos incluir pan en todas las comidas principales, pero puede ser una buena opción sustituir el pan por otros alimentos farináceos. Cuando incluyas algún alimento de este grupo, tómallo como guarnición para que no desplace la ingesta de verduras y alimento proteico	Máximo 2-3 veces/día
Farináceo/proteico	Legumbres	Puedes incluirlas como alimento farináceo o como alimento proteico. También destacan por su aporte de fibra	2-4 veces/semana
Proteicos	Carne blanca (pavo, pollo o conejo)	Prioriza este tipo de carnes frente a las carnes rojas	3-4 veces/semana
	Carne roja (ternera, cerdo, cordero). Cortes magros	Prioriza la elección de cortes magros y limita su consumo	Máximo 300 g semanales (1-2 veces/semana)
	Carne procesada	Cualquier carne sometida a curado, salazón, ahumado o transformación industrial para modificar su sabor y su conservación. En general, estos productos tienen mucha sal (> 1,25 g/100 g)	Máx. 2-3 veces/semana
	Pescado blanco y azul	Prioriza el consumo de pescado frente al de carnes	3-4 veces/semana
	Huevos	Prioriza las preparaciones con menos adición de aceite	4-5 veces/semana
	Lácteos	Prioriza la leche y el yogur sin azúcar añadido, el requesón o el queso fresco	2 porciones/día
Grasa	Quesos	Limita los quesos por su mayor aporte de sal y grasa	1-2 veces/semana
	Frutos secos (crudos o tostados sin sal)	Por su aporte de proteína, fibra y grasa de buena calidad, y su efecto saciante, son una buena opción como complemento en la dieta. Ajusta el tamaño de la porción a 1 puñado. Si te cuesta parar de comer estos alimentos, prueba a incluirllos en alguna receta (yogur, ensalada...)	5-7 veces/semana (no más de una vez al día)
	Aceite de oliva virgen extra	Ha de ser la principal grasa de cocinado y aliño. El aceite de oliva es cardioprotector y fuente de antioxidantes	5 cucharadas/día

BIBLIOGRAFÍA

1. Skotnicka M, Karwowska K, Kłobukowski F, Wasilewska E, Małgorzewicz S. Dietary Habits before and during the COVID-19 Epidemic in Selected European Countries. *Nutrients* 2021;13(5):1690. DOI: 10.3390/nu13051690
2. López de la Torre M, Bellido D, Monereo S, Lecube A, Sánchez E, Tinahones FJ. Ganancia de peso durante el confinamiento por la COVID-19; encuesta de la Sociedad Española de Obesidad. *BMI J* 2020;10:2774-81. DOI: 10.53435/funj.00739
3. Federación Europea de la Asociación de Dietistas (EFAD). Información de Covid-19 sobre apoyo nutricional; [consultado el 15 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.efad.org/en-us/covid-19/>
4. Consejos sobre alimentación y nutrición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante la auto cuarentena; [consultado el 15 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine>
5. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for Covid-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr* 2020;4:1-2. DOI: 10.1038/s41430-020-0635-2
6. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, Prado CMM, Laviano A, et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021;79(4):382-93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
7. Bretón I, de Hollanda A, Vilarrasa N, Rubio Herrera MA, Lecube A, Salvador J, et al. Obesity and COVID-19. A necessary position statement. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2021;68(8):573-6. DOI: 10.1016/j.endinu.2021.02.001
8. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation* 2021;143(2):135-44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936
9. Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study. *Metabolism* 2021;118:154732. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154732
10. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá JC, Lecube A, Fernández-García JM, et al. SEEDO-SEMERGEN consensus document on continuous care of obesity between Primary Care and Specialist Hospital Units 2019. *Med Clin (Barc)* 2020;155(6):267.e1-e11. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.10.014

11. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015;373(1):11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
12. Alcántara-Aragón V, Rodrigo-Cano S, Lupianez-Barbero A, Martínez MJ, Martínez C, Tapia J, et al. Web Support for Weight-Loss Interventions: PREDIR-CAM2 Clinical Trial Baseline Characteristics and Preliminary Results. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(5):380-5. DOI: 10.1089/dia.2017.0456
13. Teixeira PJ, Marques MM. Health Behavior Change for Obesity Management. *Obes Facts* 2017;10(6):666-73. DOI: 10.1159/000484933
14. Rodríguez MÁ, Crespo I, Olmedillas H. Exercising in times of COVID-19: what do experts recommend doing within four walls? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;73(7):527-9. DOI: 10.1016/j.rec.2020.04.001
15. Jensen B, Braun W, Geisler C, Both M, Klückmann K, Müller MJ, et al. Limitations of Fat-Free Mass for the Assessment of Muscle Mass in Obesity. *Obes Facts* 2019;12(3):307-15. DOI: 10.1159/000499607
16. Peine S, Knabe S, Carrero I, Brundert M, Wilhelm J, Ewert A, et al. Generation of normal ranges for measures of body composition in adults based on bioelectrical impedance analysis using the seca mBCA. *Int J Body Compos Res* 2013;11:67-76.
17. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918;4:370-3. DOI: 10.1073/pnas.4.12.370
18. Martínez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients* 2020;12(6):1549. DOI: 10.3390/nu12061549
19. Encuesta de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO): Población general de 18 años en adelante. Tamaño muestral: 1.000 entrevistas. Cuotas por sexo, edad, comunidad autónoma y tamaño de hábitat. Ámbito nacional, incluyendo las provincias insulares (excluyendo Ceuta y Melilla). Procedimiento de muestreo: entrevista telefónica (CATI). Realización: 26/05/2020 a 10/06/2020.
20. Botella Romero F, Elola Somoza FJ, Navarro González E, Fernández Pérez C, Bernal Sobrino JL, Lesmes IB. RECALSEEN. La atención al paciente en las unidades de Endocrinología y Nutrición del Sistema Nacional de Salud. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2019;66(7):425-33. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.10.002
21. Álvarez-Hernández J. Debate: healthcare professionals in nutrition support teams. *Nutr Hosp* 2021;38(Spec No1):41-5. DOI: 10.20960/nh.03560
22. Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, et al. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients* 2020;12(6):1730. DOI: 10.3390/nu12061730
23. Pérez-Rodrigo C, Gianzo Citores M, Hervás Bárbara G, Ruiz Litago F, Casis Sáenz L, Aranceta-Bartrina J, et al. Cambios en los hábitos alimentarios durante el periodo de confinamiento por la pandemia COVID-19 en España. *Rev Esp Nutr Com* 2020;26(2):101-11. DOI: 10.14642/RENC.2020.26.2.5213
24. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020;42(6):1547-78. DOI: 10.1007/s11357-020-00272-3
25. Martínez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients* 2020;12(6):1549. DOI: 10.3390/nu12061549
26. Narici M, Vito G, Franchi M, Paoli A, Moro T, Marcolin G, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci* 2021;21(4):614-35. DOI: 10.1080/17461391.2020.1761076
27. Hernández-Reyes A, Cámara-Martos F, Molina-Luque R, Romero-Saldaña M, Molina-Recio G, Moreno-Rojas R. Changes in body composition with a hypocaloric diet combined with sedentary, moderate and high-intense physical activity: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2019;19(1):167. DOI: 10.1186/s12905-019-0864-5
28. Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):162-71. DOI: 10.1111/dom.12795. Erratum in: *Diabetes Obes Metab* 2018;20(5):1327-8.
29. Seino Y, Yabe D, Sasaki T, Fukatsu A, Imazeki H, Ochiai H, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor luseogliflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with body-weight and fat mass reductions in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week, open-label, single-arm study. *J Diabetes Investig* 2018;9(2):332-40. DOI: 10.1111/jdi.12694
30. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, Leo M, Maccarone MT, Di Castelnuovo A, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(11):1556-64. DOI: 10.2337/dc17-0589
31. Bhutani S, Cooper JA. COVID-19-Related Home Confinement in Adults: Weight Gain Risks and Opportunities. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(9):1576-7. DOI: 10.1002/oby.22904



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Predicting metabolic syndrome by visceral adiposity index, body roundness index, dysfunctional adiposity index, lipid accumulation product index, and body shape index in adults

Predicción del síndrome metabólico mediante el índice de adiposidad visceral, el índice de redondez corporal, el índice de adiposidad disfuncional, el índice de producto de acumulación lipídica y el índice de forma corporal en adultos

Duygu Bilgin Göçer¹, Murat Baş², Nihan Çakır Bıçer², Ladan Hajhamidiasl¹

¹Department of Nutrition and Dietetics. Institute of Health Sciences, and ²Department of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University. Istanbul, Turkey

Abstract

Introduction: the increasing prevalence of metabolic syndrome draws attention to the importance of detecting metabolic syndrome with practical methods in the early period.

Objectives: to compare anthropometric measurements and indexes for prediction of metabolic syndrome (MetS) in adults.

Methods: the study was conducted with adults classified as MetS (n = 92) and a control group (n = 137) according to the International Diabetes Federation. Anthropometric measurements, visceral adiposity index (VAI), dysfunctional adiposity index (DAI), A body shape index (ABSI), lipid accumulation product (LAP), body roundness index (BRI), glucose, lipid biomarkers, and blood pressure (BP) levels were compared. A ROC analysis was performed.

Results: MetS frequency was determined to be 40.2 % (n = 92). All biochemical parameters except high-density lipoprotein-cholesterol and BP levels, all anthropometric measurements, and all index values except ABSI of the MetS group were higher than in the control group (p < 0.001). DAI had the highest discriminatory ability for MetS (AUC = 0.921). While the discriminatory ability of LAP was slightly lower (AUC = 0.915), ABSI had the lowest ability for MetS (AUC = 0.606).

Conclusion: according to the study findings, MetS was found in almost half of individuals, and the LAP index and DAI can be used as predictive tools for early detection of MetS.

Keywords:

Metabolic syndrome. Body composition. Adiposity.

Received: 23/11/2021 • Accepted: 03/04/2022

Statement of ethics: the study was approved by an ethics committee. All of the participants gave their written informed consent before taking part in the study.

Declaration of competing interest: none of the authors have any conflict of interest relating to this study.

Disclosure statement: this study does not have any support source.

Author contributions: all persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in its concept.

Bilgin Göçer D, Baş M, Çakır Bıçer N, Hajhamidiasl L. Predicting metabolic syndrome by visceral adiposity index, body roundness index, dysfunctional adiposity index, lipid accumulation product index, and body shape index in adults. Nutr Hosp 2022;39(4):794-802

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03966>

Correspondence:

Murat Baş. Department of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University. İçerenköy, Kayışdağı Caddesi, No. 32. 34684 Ataşehir/Istanbul, Turkey
e-mail: murat.bas@acibadem.edu.tr

Resumen

Antecedentes: la creciente prevalencia del síndrome metabólico llama la atención sobre la importancia de detectar el síndrome metabólico con métodos prácticos en el período temprano.

Objetivos: comparar medidas e índices antropométricos para la predicción del síndrome metabólico (MetS) en adultos.

Métodos: el estudio se realizó con un grupo de adultos clasificados como MetS ($n = 92$) y un grupo de control ($n = 137$), según la Federación Internacional de Diabetes. Se compararon las variables: medidas antropométricas, índice de adiposidad visceral (VAI), índice de adiposidad disfuncional (DAI), índice de forma corporal (ABSI), producto de acumulación lipídica (LAP), índice de redondez corporal (BRI), glucosa, biomarcadores de lípidos y niveles de presión arterial (PA). Se realizaron análisis ROC.

Resultados: la frecuencia del MetS se determinó en un 40,2 % ($n = 92$). Todos los parámetros bioquímicos, excepto el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y los niveles de PA, todas las mediciones antropométricas y todos los valores de los índices, excepto el ABSI del grupo MetS, fueron superiores a los del grupo de control ($p < 0,001$). El DAI presentó la mayor capacidad de discriminación del MetS ($AUC = 0,921$), mientras que la capacidad de discriminación del LAP fue ligeramente menor ($AUC = 0,915$) y el ABSI presentó la capacidad más baja para detectar el MetS ($AUC = 0,606$).

Conclusiones: de acuerdo con los hallazgos del estudio, el MetS se encontró en casi la mitad de los individuos y los índices LAP y DAI se pueden utilizar como herramientas predictivas para la detección temprana del MetS.

Palabras clave:

Síndrome metabólico.
Composición corporal.
Adiposidad.

INTRODUCTION

Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk for noncommunicable diseases such as diabetes, hypertension, stroke, cardiovascular disease, metabolic syndrome (MetS), cancer, and musculoskeletal disorders (1-4). In all, 1.9 billion adults worldwide were overweight in 2016 (2). Abdominal obesity, high blood pressure (BP), high blood glucose, high triglycerides (TG), and low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels are components of metabolic syndrome. According to the International Diabetes Federation (IDF), a metabolic syndrome diagnosis can be made if at least three of these components are present (3,4).

One of the most important criteria of MetS is visceral obesity that is associated with the severity of MetS (5,6). Immunomodulatory adipokines secreted from adipose tissue can cause inflammation (7). It has been reported that MetS can increase the risk of atherosclerosis and type-2 diabetes by 3.5 and 5 times, respectively (6). The worldwide prevalence of MetS in the adult population is estimated to be 20-25 % (1). In a recent meta-analysis, the prevalence of MetS in Middle East countries was reported as 27.5 % (8). The TEKHARF study also demonstrated that the prevalence of MetS in Turkish people aged ≥ 30 years was 28 % for men and 40 % for women (9). Both adipose tissue function and distribution depend on age and gender. Although methods such as computed tomography, magnetic resonance imaging, dual-energy X-ray absorptiometry, and bioelectrical impedance analysis are used to evaluate visceral fat, because of the high cost of these methods they are not routinely used, so practical and cost-effective methods should be defined (5,6). Body mass index (BMI) and waist circumference (WC) are common and effective indicators of obesity, but they cannot differentiate between visceral fat, subcutaneous fat, and lean muscle (fat-free) mass (10,11). A higher BMI may not always predict more visceral fat mass or a higher risk of cardiometabolic disease (4,12). The use of WC alone is not recommended in the evaluation of visceral adipose tissue, as the increase in subcutaneous adipose tissue will result in increased WC, and also taller individuals have greater WC (13).

Therefore, various indices have been developed to evaluate the effect of visceral obesity as a risk factor for cardiometabolic disease more effectively. Amato et al. proved that the visceral adiposity index (VAI) is an indicator of adipose tissue distribution and function that indirectly expresses cardiometabolic risk (14). The dysfunctional adiposity index (DAI) was developed as an early marker of cardiometabolic abnormalities based on adipocyte morpho-functional abnormalities (15). A body shape index (ABSI) based on BMI, WC and height measurements is associated with increased abdominal adipose tissue mass, and has been reported to be an important risk factor for premature death (16). The lipid accumulation product (LAP) index is associated with diabetes, oxidative stress, and inflammation, and even though it is not superior to other parameters, based on studies it can be an indicator for cardiovascular outcomes in individuals with normal BMI (17,18). The body roundness index (BRI) is a more accurate estimation tool for total body fat and visceral adipose tissue mass by combining height and WC (13).

It has been reported in many studies that different indexes that can be easily calculated are used to predict the risk of cardiovascular events and MetS (6). The aim of this study was to evaluate the association and effectiveness of different indexes in predicting MetS and determining their cut-off points.

MATERIAL AND METHODS

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

This study was conducted in individuals ($n = 229$) aged 18-65 years who applied to a private nutrition and diet polyclinic in Mersin, Turkey, between November 2015 and June 2016. Pregnant, under 19 year-old and over 65-year-old individuals were not included. Individuals were divided into two groups — MetS group ($n = 92$) and control group ($n = 137$) according to the IDF MetS definition as central obesity plus any two of the following: 1) raised triglycerides (≥ 150 mg/dL) or specific treatment for this lipid abnormality; 2) reduced HDL cholesterol (< 40 mg/dL in males, < 50 mg/dL in females) or specific treatment for this

lipid abnormality; 3) raised blood pressure (systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mmHg) or treatment of previously diagnosed hypertension; 4) raised fasting plasma glucose (≥ 100 mg/dL) or previously diagnosed type-2 diabetes (3).

The study was approved and monitored by the Ethics Committee of Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University (ATA-DEK-2015/13), and a written informed consent was obtained from all participants.

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

Individuals were asked questions about their disease, smoking and alcohol consumption, and regular physical activity habits. Weight (kg), body fat mass (kg), lean body mass (kg), and body fat percentage were measured in the morning, after overnight fasting, with bioelectric impedance analysis (TANITA SC 330 ST). Height (m) was measured with a stadiometer and WC (cm) was measured in the standing position at the upper border of the iliac crest with non-stretchable tape. BMI was calculated as weight divided by height squared (kg/m^2).

VAI (19), ABSI (16), DAI (15), LAP index (17) and BRI (13) were calculated based on the following formulas:

$$\text{Males: VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right) \quad \text{Females: VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{ABSI} = \frac{\text{WC}}{\text{BMI}^{2/3} \text{ Height}^{1/2}}$$

$$\text{DAI male} = \left(\frac{\text{WC}}{22.79 + (2.68 \times \text{BMI})} \right) \left(\frac{\text{TG}}{1.37} \right) \left(\frac{1.19}{\text{HDL} - \text{C}} \right)$$

$$\text{DAI female} = \left(\frac{\text{WC}}{24.02 + (2.37 \times \text{BMI})} \right) \left(\frac{\text{TG}}{1.32} \right) \left(\frac{1.43}{\text{HDL} - \text{C}} \right)$$

$$\text{LAP for men} = (\text{WC [cm]} - 65) \times (\text{TG concentration [mmol/L]})$$

$$\text{LAP for women} = (\text{WC [cm]} - 58) \times (\text{TG concentration [mmol/L]})$$

$$\text{BRI} = 364.2 - 365.5 \times \sqrt{1 - \left(\frac{(\text{WC}/(2\pi))^2}{(0.5 \text{ height})^2} \right)}$$

CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

According to the American Heart Association protocol, after 10 minutes of resting systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured three times at 2-min intervals by using a standardized automatic electronic sphygmomanometer, and the mean value of these measurements was calculated (20). Blood samples were collected in the morning

after at least 12 h of fasting. Blood samples including fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG) were analyzed with a biochemical auto-analyzer at the Mersin Provincial Health Directorate Public Health Laboratory.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using the SPSS software, version 21. Variable distribution was investigated using the Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests. Descriptive analyses were presented using means and standard deviations, and categorical variables were presented using number (n) and ratio (%). Since age, total cholesterol and fat percentage were normally distributed, an independent-samples t-test was used to compare these parameters between MetS groups. The Mann-Whitney U-test was used to compare non-normally distributed variables. The chi-square test was used to compare proportions in groups. While investigating the associations between non-normally distributed variables, correlation coefficients and their significance were calculated using Spearman's test. Correlation coefficients (r) of 0.00-0.24 were evaluated as weak relationships, those of 0.25-0.49 as moderate, those of 0.50-0.74 as strong, and those of 0.75-1.00 as very strong. The capacity of indexes for predicting the presence of MetS was analyzed using ROC (Receiver Operating Characteristics) curve analysis. When a significant cut-off value was observed, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were presented. While evaluating the area under the curve, a 5 % type-I error level was used to accept a statistically significant predictive value of the test variables. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 229 individuals, including 194 women (84.7 %) and 35 men (15.3 %), were included in the study. According to IDF criteria, it was determined that 40.2 % (66 females, 26 males, total of 92) of participants were in the MetS group and 59.8 % (128 females, 9 males, total of 137) of participants were in the control group. The demographic characteristics of individuals according to the presence of MetS are shown in table I. The mean age of the MetS group (41.5 ± 11.8 years) was higher than in the control group (33.8 ± 10.6 years) ($p < 0.001$). The chronic disease frequency of individuals in the MetS group was higher than in the control group ($p \leq 0.001$).

Mean serum biochemical parameters and blood pressure levels in the MetS group, except HDL-C, were higher than in the control group ($p \leq 0.001$). In addition, the mean HDL-C level was found to be higher in the control group ($p < 0.001$) (Table II).

Mean anthropometric measurements except lean body mass and body fat percentage for men, and all index values, except ABSI, in the MetS group were higher than in the control group ($p < 0.001$).

Table I. Evaluation of demographic characteristics and health status

	MetS (+) (n = 92)		Control (n = 137)		p
	$\bar{x} \pm SS$	Median (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Median (min-max)	
Age (years)	41.5 $\pm$ 11.8	43.0 (19.0-65.0)	33.8 $\pm$ 10.6	32 (18.0-65.0)	< 0.001*
	n	%	n	%	
<i>Gender</i>					
Female	66	71.7	128	93.4	< 0.001*
Male	26	28.3	9	6.6	
<i>Chronic disease</i>					< 0.001*
CVD	8	8.7	8	5.8	
Diabetes	27	29.3	5	3.6	
Hypercholesterolemia	8	8.7	5	3.6	
Hypertriglyceridemia	3	3.2	1	0.7	
Hypertension	22	23.9	7	5.1	
Rheumatic disease	3	3.2	3	2.2	
Kidney disease	2	2.2	1	0.7	
<i>Smoking</i>					0.118
Yes	27	29.7	28	20.6	
No	64	70.3	108	79.4	
<i>Alcohol consumption</i>					0.834
Yes	38	43.7	60	45.1	
No	49	56.3	73	54.9	
<i>Regular physical activity</i>					0.373
Yes	18	20.2	34	25.4	
No	71	79.8	100	74.6	

CVD: cardiovascular disease. *p < 0.05.

Table II. Evaluation of biochemical parameters, blood pressure measurements, and anthropometric measurements

	MetS (+) (n = 92)		Control (n = 137)		Z	p
	$\bar{x} \pm SS$	Median (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Median (min-max)		
FPG (mg/dL)	133.7 $\pm$ 79.2	103.5 (81.0-544.0)	91.8 $\pm$ 14.2	90.0 (66.0-178.0)	-7.985	< 0.001*
Total cholesterol (mg/dL)	210.3 $\pm$ 47.3	209.5 (103.0-417.0)	189.6 $\pm$ 38.2	190.0 (106.0-311.0)	-3.665	< 0.001*
HDL-C (mg/dL)	42.4 $\pm$ 9.3	42.5 (14.0-71.0)	59.9 $\pm$ 11.8	59.0 (36.0-101.0)	-10.046	< 0.001*
LDL-C (mg/dL)	134.4 $\pm$ 43.5	133.0 (41.0-349.0)	115.0 $\pm$ 32.8	115.0 (47.0-228.0)	-3.952	< 0.001*

(Continúa en página siguiente)

Table II (Cont.). Evaluation of biochemical parameters, blood pressure measurements, and anthropometric measurements

	MetS (+) (n = 92)		Control (n = 137)		Z	p
	$\bar{x} \pm SS$	Median (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Median (min-max)		
VLDL-C (mg/dL)	35.8 $\pm$ 21.9	32.0 (7.0-139.0)	17.0 $\pm$ 6.4	16.0 (6.0-40.0)	-9.163	< 0.001*
TG (mg/DL)	177.2 $\pm$ 93.8	162.0 (52.0-687.0)	85.3 $\pm$ 32.3	77.0 (31.0-201.0)	-9.685	< 0.001*
SBP (mmHg)	130.8 $\pm$ 15.1	130.0 (80.0-184.0)	116.8 $\pm$ 12.1	120.0 (90.0-170.0)	-7.715	< 0.001*
DBP (mmHg)	81.9 $\pm$ 8.8	80.0 (60.0-110.0)	74.5 $\pm$ 8.0	78.0 (53.0-100.0)	-6.430	< 0.001*
BMI (kg/m ²)	34.4 $\pm$ 5.7	32.7 (23.2-53.6)	28.5 $\pm$ 4.7	27.7 (20.8-48.9)	-7.941	< 0.001*
WC (male) (cm)	115.5 $\pm$ 14.6	112.5 (99.0-168.0)	101.3 $\pm$ 14.0	98.0 (85.0-124.0)	-2.379	0.017*
WC (female) (cm)	102.3 $\pm$ 13.6	101.0 (78.0-150.0)	86.8 $\pm$ 10.3	85.5 (67.0-121.0)	-7.478	< 0.001*
Body fat mass (male) (kg)	40.0 $\pm$ 17.8	34.2 (15.7-91.0)	26.1 $\pm$ 8.6	24.7 (17.2-43.2)	-2.510	0.012*
Body fat mass (female) (kg)	38.9 $\pm$ 10.7	37.2 (18.4-68.6)	28.4 $\pm$ 8.9	27.5 (13.0-59.1)	-6.498	< 0.001*
Lean body mass (male) (kg)	70.2 $\pm$ 13.0	70.4 (26.3-97.7)	63.8 $\pm$ 10.6	66.6 (43.5-75.5)	-1.510	0.131
Lean body mass (female) (kg)	50.6 $\pm$ 8.2	49.5 (11.5-78.9)	47.8 $\pm$ 4.5	47.1 (37.6-67.5)	-3.764	< 0.001*
Body fat percentage (male) (%)	34.3 $\pm$ 11.0	32.4 (18.4-74.1)	27.7 $\pm$ 7.7	27.8 (15.5-39.9)	-1.623	0.105
Body fat percentage (female) (%)	41.7 $\pm$ 5.4	42.3 (26.9-51.6)	36.6 $\pm$ 6.1	36.2 (22.2-65.0)	-5.804	< 0.001*
VAI	3.13 $\pm$ 2.66	2.50 (0.02-14.45)	1.12 $\pm$ 0.54	1.04 (0.004-2.98)	-8.641	< 0.001*
ABSI	0.0767 $\pm$ 0.0067	0.0763 (0.0604-0.0948)	0.0906 $\pm$ 0.1484	0.0742 (0.0618-1.6848)	-2.727	< 0.001*
LAP	94.6 $\pm$ 61.5	80.8 (18.6-364.9)	29.1 $\pm$ 17.5	24.6 (1.3-99.9)	-10.659	< 0.001*
DAI	2.05 $\pm$ 1.53	1.73 (0.47-9.31)	0.67 $\pm$ 0.31	0.60 (0.21-1.66)	-10.810	< 0.001*
BRI	6.53 $\pm$ 2.43	6.07 (2.71-17.71)	4.12 $\pm$ 1.48	3.91 (1.84-9.44)	-8.836	< 0.001*

FPG: fasting plasma glucose; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C: very low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; WC: waist circumference; VAI: visceral adiposity index; DAI: dysfunctional adiposity index; ABSI: A body shape index; LAP: lipid accumulation product; BRI: body roundness index. *p < 0.05.

Also, mean ABSI was higher in the control group ($p < 0.001$). The MetS group had VAI, LAP, DAI values that were 2.8, 3.2, 3.0 times higher than among controls, respectively (Table II).

The correlations between clinical parameters and MetS risk factors are shown in table III. There was a weak positive correlation between FPG and BMI, WC, VAI, ABSI, DAI, BRI, and a moderate positive correlation between FPG and LAP ($p < 0.001$). Also, there was a very weak positive correlation between total cholesterol and WC, ABSI, BRI, and a weak positive correlation between total cholesterol and VAI, LAP, DAI ($p < 0.05$). In addition, there was a very weak negative correlation between HDL-C and ABSI, a weak negative correlation between HDL-C and BMI, BRI, a moderate negative correlation between HDL-C and WC, VAI and LAP, and a strong negative correlation between HDL-C and DAI ($p < 0.05$). There was a very weak positive correlation between LDL-C and ABSI, BRI, and a weak positive correlation between LDL-C and VAI, LAP, DAI ($p < 0.05$), a very weak positive correlation between VLDL-C and ABSI, a weak positive correlation between VLDL-C and BMI, WC, a moderate correlation between VLDL-C and BRI, and a strong positive correlation between VLDL-C and VAI, LAP, DAI ($p < 0.05$). Also, there was a very weak positive correlation between TG and ABSI, a weak positive correlation between TG and BMI, a moderate positive correlation between TG and WC

and BRI, a strong positive correlation between TG and VAI, and a very strong positive correlation between TG and LAP, DAI ($p < 0.001$), a very weak positive correlation between SBP and VAI, and a weak positive correlation between SBP and BMI, WC, LAP, DAI, BRI ($p < 0.001$), and a weak positive correlation between DBP and BMI, WC, VAI, LAP, DAI, BRI ($p < 0.001$).

The ROC curve for BMI, WC, and other indexes in the diagnosis of MetS is shown in table IV and figure 1. DAI had the highest discriminatory ability for MetS (AUC = 0.921), whereas the discriminatory ability of LAP was slightly lower (AUC = 0.915), and ABSI had the lowest discrimination power for MetS (AUC = 0.606). The cut-off values of LAP index and DAI in predicting MetS were determined as 44.5 and 0.9799, respectively (sensitivity of 84.8 % and 85.9 %; specificity of 84.7 % and 85.4 %).

DISCUSSION

Throughout the world, obesity and MetS are known as a major public health problem associated with higher morbidity and mortality rates and increased medical care costs. Early detection of MetS can reduce health risks and treatment costs. Evaluation of obesity, especially central adiposity as the important component of MetS, through cost-effective and easily applicable parameters

Table III. Evaluation of the correlation between clinical parameters and MetS risk factors

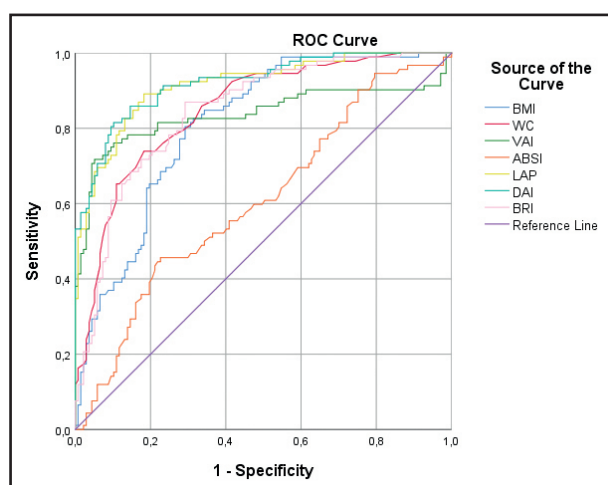
		BMI	WC	VAI	ABSI	LAP	DAI	BRI
FPG (mg/dL)	r	0.324	0.466	0.392	0.268	0.545	0.492	0.443
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
Total cholesterol (mg/dL)	r	0.199	0.144	0.329	0.186	0.428	0.415	0.178
	p	0.072	0.030*	< 0.001*	0.005*	< 0.001*	< 0.001*	0.007*
HDL-C (mg/dL)	r	-0.460	-0.514	-0.633	-0.145	-0.610	-0.767	-0.478
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	0.029*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
LDL-C (mg/dL)	r	0.121	0.120	0.331	0.169	0.376	0.428	0.171
	p	0.067	0.069	< 0.001*	0.010*	< 0.001*	< 0.001*	0.010*
VLDL-C (mg/dL)	r	0.454	0.491	0.728	0.217	0.857	0.891	0.519
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
TG (mg/dL)	r	0.477	0.533	0.769	0.246	0.907	0.935	0.554
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
SBP (mmHg)	r	0.336	0.360	0.186	0.061	0.342	0.280	0.360
	p	< 0.001*	< 0.001*	0.005*	0.360	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
DBP (mmHg)	r	0.289	0.320	0.262	0.067	0.318	0.263	0.313
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	0.311	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*

BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C: very low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. * $p < 0.05$.

Table IV. Cut-off values of anthropometric measurements and indices for predicting MetS

	AUC (95 %)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
BMI	0.809 (0.755-0.864)	30.5746	< 0.001*	72.8	72.3
WC	0.849 (0.800-0.899)	94.5000	< 0.001*	76.1	76.6
VAI	0.836 (0.773-0.901)	1.614900	< 0.001*	78.3	78.8
ABSI	0.606 (0.532-0.681)	0.075250	0.006*	56.5	56.2
LAP	0.915 (0.878-0.953)	44.5220	< 0.001*	84.8	84.7
DAI	0.921 (0.886-0.957)	0.9799	< 0.001*	85.9	85.4
BRI	0.844 (0.794-0.895)	4.769401	< 0.001*	75.0	75.9

BMI: body mass index; WC: waist circumference; VAI: visceral adiposity index; DAI: dysfunctional adiposity index; ABSI: A body shape index; LAP: lipid accumulation product; BRI: body roundness index. * $p < 0.05$.

**Figure 1.**

ROC curves of anthropometric measurements and indices for predicting MetS (BMI: body mass index; WC: waist circumference; VAI: visceral adiposity index; DAI: dysfunctional adiposity index; ABSI: A body shape index; LAP: lipid accumulation product; BRI: body roundness index).

can make it easier to achieve this goal. As anthropometric measurements, BMI and WC are widely used, but their specificity is not sufficient in the evaluation of visceral and subcutaneous adipose tissue, and there is no consensus on which parameter is better for the evaluation of abdominal obesity (21,22). Therefore, in this study, the effectiveness of different indexes in predicting MetS was evaluated.

Different studies report different rates for the prevalence of MetS. In our study, the frequency of MetS was determined as 40.2 %, which is similar to the prevalence reported in the TEKHARF study (23). The same as previous studies, our study also indicated a higher frequency of chronic diseases in the MetS group (6).

Although it is well-known that smoking, alcohol consumption, and sedentary lifestyle are risk factors for MetS (24), no statis-

tically significant difference was found in smoking, alcohol consumption, and regular physical activity level between the MetS and control group ($p > 0.05$).

All biochemical parameters and anthropometric measures were statistically significantly higher in the MetS group, which supports the criteria of MetS risk factors ($p < 0.05$). Except ABSI, the mean of all indexes was higher in the MetS group ($p < 0.05$). BMI was positively correlated with WC, FBS, LDL-C, VLDL-C, TG, SBP and DBP, and negatively with HDL-C. Studies have also shown that there is a relationship between low HDL-C levels and BMI. A one-unit change in BMI is associated with a change in HDL-C of 1.1 mg/dL in young adult men, and 0.69 mg/dL in young adult women (25). According to the TEKHARF study, it is reported that approximately 7.5 % of deaths in adults are caused by metabolic diseases associated with abdominal obesity in Turkey (9). In this study, BMI and WC were significantly strong predictors in the evaluation of MetS (AUC = 0.809 and AUC = 0.849, respectively; $p < 0.05$). It was found that a BMI greater than 30.57 kg/m² and a WC greater than 94.5 cm can increase the risk of MetS.

VAI is a metabolic risk indicator, based on anthropometric (BMI and WC) and biochemical parameters (TG and HDL-C) (19). VAI has been found to be a strong indicator for metabolic diseases in many studies evaluating visceral obesity (6). In this study, VAI had a negative correlation with HDL-C and a positive correlation with other biochemical parameters except LDL-C ($p < 0.05$). Knowles et al. stated that VAI was associated with all components of MetS, and a strong correlation was found between hypertriglyceridemia, low HDL-C and VAI in both genders, and was a good indicator for MetS (26).

It has been found that VAI is independently associated with MetS in the Chinese diabetic-susceptible population. Moreover, increased VAI was observed to be associated with a higher prevalence of MetS, and it has been reported that VAI has predictive power in the ROC analysis (6). Similarly, a correlation was found between VAI, and MetS in a Chinese population diagnosed with obstructive sleep apnea (males: AUC = 0.838;

females: AUC = 0.826) (27). In another study conducted in a Chinese population, it was reported that VAI was a stronger indicator of MetS than BMI, especially in women (28). In a previous study, similar results were obtained, and for each unit increase in VAI, the risk of MetS increased 2.47-fold in men and 1.60-fold in women (6). Also, Pekgor et al. reported that the cut-off value for VAI was reported to be 2.205 (AUC = 0.818; sensitivity of 75.6 % and specificity of 65.6) (1). In a study conducted in Venezuela, the cut-off value was determined to be 1.91, which is more similar to the cut-off value (1.61) in our study (29). On the other hand, Amato et al. found cutoffs of 1.92 and 2.52 as MetS indicators in different age groups (14). Due to the small sample size in our study, age and gender specific analyses could not be performed. In this study, although VAI had discriminatory power, it did not have the highest value as an indicator of MetS. It was not the strongest indicator of MetS.

In our study, DAI was found to have the highest discriminatory power. Similarly, in a study including individuals with subcutaneous adipose tissue biopsy, DAI was reported as an indicator for early prediction of adipose tissue abnormalities and metabolic disorders. In the same study, the cut-off value for DAI was reported to be 1.065 (15). In our study, the cut-off for DAI was found to be 0.9799.

Tehrani et al. conducted a study in patients with polycystic ovary syndrome in Iran, and no difference was reported in mean BMI between the two groups (with and without MetS), but those with MetS had a higher LAP index and a cut-off value of 33.8 (30). In another study, it was determined that the mean of LAP index, BMI, and WC of the MetS group were higher than those of the control group (21). Also, in a study conducted with 768 healthy Spanish individuals, it was reported that the LAP index had the highest diagnostic accuracy (31). Nascimento et al. stated that the LAP index had the highest diagnostic ability, and the cut-off value was 37.9 (32). It has been reported that the cut-off value of the LAP index is 34.5, and it is a better indicator than WC and BMI in individuals with insulin resistance (33). In this study, according to the ROC analysis, the LAP index was the second-best index in terms of diagnosis ($p < 0.001$; AUC: 0.915), but the cut-off value (44.5) was found to be slightly higher.

BRI evaluates body shape in a height-independent manner (13). In this study, BRI was found to be an indicator of MetS (AUC = 0.844; $p < 0.005$). Another study conducted in Peruvian adults, it was found that BRI was correlated with BMI and WC, and is an effective indicator for the evaluation of MetS risk (34). Similar results were reported in a German population (10). Chang et al. stated that BMI, WC and BRI had a similar efficacy in the evaluation of diabetes, and ABSI had the lowest predictive value (35). ABSI was developed by using statistical principles, and is complementary to BMI (16). A positive linear relationship was found in the DECODE study between all-cause cardiovascular disease mortality and ABSI, and a J-shaped relationship was found between BMI and WC (36). On the other hand, in a study conducted in Iran ($n = 9555$), it was determined that ABSI was less associated with MetS and cardiovascular risk components when compared with BMI (37). In this study, the index with the lowest value in predicting MetS was found to be ABSI ($p < 0.05$; AUC = 0.606).

One of the limitations of this study was that individuals were recruited from a single center and sample size was relatively small. On the other hand, since there were fewer males than females in both the MetS and control groups, an assessment by gender was not possible. However, according to our knowledge, there are not many studies evaluating many indexes together.

CONCLUSION

This study evaluated the effectiveness of different indices for determining MetS. It is thought that especially LAP index and DAI will be appropriate to use for early detection of MetS in primary health care services. More studies with larger sample sizes are needed to determine which parameter is most effective and cost-effective in the evaluation of MetS.

REFERENCES

1. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2019;17(5):296-302. DOI: 10.1089/met.2019.0005
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [retrieved October, 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Retrieved October, 2021]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
4. Jung JY, Ryoo JH, Oh CM, Choi JM, Chung PW, Hong HP, et al. Visceral adiposity index and longitudinal risk of incident metabolic syndrome: Korean genome and epidemiology study (KoGES). *Endocr J* 2020;67(1):45-52. DOI: 10.1507/endocrj.ej19-0008
5. Demirbas N, Kutlu R. Importance of Measured Body Fat, Visceral Adiposity Index, and Lipid Accumulation Product Index in Predicting Cardiometabolic Risk Factors. *Metab Syndr Relat Disord* 2021;19(3):174-9. DOI: 10.1089/met.2020.0098
6. Huang W, Shu L, Zhao H, Chen S, Zhang H, Song G. Association of the triglyceride to high-density lipoprotein ratio and the visceral adiposity index with metabolic syndrome in diabetic susceptible population. *Horm Metab Res* 2020;52(2):95-103. DOI: 10.1055/a-1089-7991
7. Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: an immunometabolic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:157. DOI: 10.3389/fendo.2016.00157
8. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Iraj Z, Sohrab I, Ali H, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(2):195-201. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.11.004
9. Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. Metabolic Syndrome Guideline. 1st ed. Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey, Ankara; 2009. (Turkish)
10. Maessen MFH, Eijssvogels TMH, Verheggen RJHM, Hopman MTE, Verbeek ALM, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One* 2014;17;9(9): e107212. DOI: 10.1371/journal.pone.0107212
11. Dong H, Xu Y, Zhang X, Tian S. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes. *Sci Rep* 2017;7(1):8822. DOI: 10.1038/s41598-017-09455-z
12. Millar SR, Perry IJ, Phillips CM. Assessing cardiometabolic risk in middle-aged adults using body mass index and waist–height ratio: are two indices better than one? A cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:73. DOI: 10.1186/s13098-015-0069-5
13. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(11):2264-71. DOI: 10.1002/oby.20408

14. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011;19;10:183. DOI: 10.1186/1476-511X-10-183
15. Reyes-Barrera J, Sainz-Escárrega VH, Medina-Urritia AX, Jorge-Galarza E, Osorio-Alonso H, Torres-Tamayo M, et al. Dysfunctional adiposity index as a marker of adipose tissue morpho-functional abnormalities and metabolic disorders in apparently healthy subjects. *Adipocyte* 2021;10(1):142-52. DOI: 10.1080/21623945.2021.1893452
16. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012;7(7):39504. DOI: 10.1371/journal.pone.0039504
17. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26
18. Mazidi M, Kengne AP, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J Diabetes Complications* 2018;32(3):266-70. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007
19. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33(4):920-2. DOI: 10.2337/dc09-1825
20. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2019;73(5):e35-e66. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000087
21. Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. Comparison of lipid accumulation product index with body mass index and waist circumference as a predictor of metabolic syndrome in Indian population. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(5):240-5. DOI: 10.1089/met.2017.0119
22. Christakoudi S, Tsilidis KK, Muller DC, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K, et al. A body shape index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Sci Rep* 2020;10(1):14541. DOI: 10.1038/s41598-020-71302-5
23. Onat A, Yüksel M, Koroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Altuğ Çakmak H, et al. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2013;41(5):373-8. DOI: 10.5543/tkda.2013.15853
24. Bermudez V, Olivar LC, Torres W, Navarro C, Gonzalez R, Espinoza C, et al. Cigarette smoking and metabolic syndrome components: a cross-sectional study from Maracaibo City, Venezuela. *F1000Res* 2018;7:565. DOI: 10.12688/f1000research.14571.3
25. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(6):650-5. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802944
26. Knowles KM, Paiva LL, Sanchez SE, Revilla L, Lopez T, Yasuda MB, et al. Waist circumference, body mass index, and other measures of adiposity in predicting cardiovascular disease risk factors among Peruvian adults. *Int J Hypertens* 2011;24:931402. DOI: 10.4061/2011/931402
27. Chen GP, Qi JC, Wang BY, Lin X, Zhang XB, Zhao JM, et al. Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2016;16:37. DOI: 10.1186/s12890-016-0198-0
28. Gu Z, Zhu P, Wang Q, He H, Xu J, Zhang L, et al. Obesity and lipid-related parameters for predicting metabolic syndrome in Chinese elderly population. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):289. DOI: 10.1186/s12944-018-0927-x
29. Salazar J, Bermudez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res* 2017;6:1337. DOI: 10.12688/f1000research.12170.3
30. Tehrani FR, Minoone S, Azizi F. Comparison of various adiposity indexes in women with polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory non-hirsute women: A population based study. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):199-207. DOI: 10.1530/EJE-14-0094
31. Taverna MJ, Martinez-Larrad MT, Frechtel GD, Serrano-Rios M. Lipid accumulation product: A powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur J Endocrinol* 2011;164:559-67. DOI: 10.1530/EJE-10-1039
32. Nascimento JXPT, Chein MBC, de Sousa RML, dos Santos Ferreira A, Navarro PA, Oliveira Brito LM. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis* 2015;14:62. DOI: 10.1186/s12944-015-0061-y
33. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: A reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24(7):1726-31. DOI: 10.1093/humrep/dep072
34. Stefanescu A, Revilla L, Lopez T, Sanchez SE, Williams MA, Gelaye B. Using a body shape index (ABSI) and body roundness index (BRI) to predict risk of metabolic syndrome in Peruvian adults. *J Int Med Res* 2020;48(1):0300060519848854. DOI: 10.1177/0300060519848854
35. Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, et al. A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in north-east China. *BMC Public Health* 2015;15:794. DOI: 10.1186/s12889-015-2150-2
36. Song X, Jousilahti P, Stehouwer CD, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in relation to various anthropometric measures of obesity in Europeans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(3):295-304. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.09.004
37. Haghighatdoost F, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Asgary S, Boshtam M, Azadbakht L. Assessing body shape index as a risk predictor for cardiovascular diseases and metabolic syndrome among Iranian adults. *Nutrition* 2014;30(6):636-44. DOI: 10.1016/j.nut.2013.10.021



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet

El efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la pérdida de peso y las funciones cognitivas en personas con sobrepeso u obesidad en dieta para adelgazar

Havva Banu Salman¹, Mehmet Alper Salman², Emine Yıldız Akal¹

¹Department of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. Eastern Mediterranean University, Famagusta, North Cyprus. Turkey. ²Department of Anesthesiology, Reanimation and Algology. Guven Hospital. Ankara, Turkey

Abstract

Objective: omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are important nutrients that play role in obesity, body lipids, inflammation, and neural function. There is controversy in studies on the effect of omega-3 PUFA supplementation on weight loss and cognitive function. The aim of this study was to investigate the effect of omega-3 PUFA supplementation on weight loss and cognitive function in obese or overweight adults on a weight loss diet.

Methods: 40 adult volunteers aged 30-60 years, with body mass index (BMI) between 27.0 and 35.0 kg/m², were randomly allocated into two groups. All subjects were involved in a weight loss diet program. The subjects in the omega-3 group (n = 20) also received daily supplementation with 1020 mg of omega-3 PUFAs (580 mg eicosapentaenoic acid (EPA), 390 mg docosahexaenoic acid (DHA), 50 mg other omega-3 PUFAs) for 12 weeks. Anthropometric measurements and body composition analysis were obtained at onset and at weeks 4, 8, and 12 of the study. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test was used for evaluating cognitive functions at diet onset and at the end of week 12.

Results: significant decreases were observed in weight, waist, and BMI in both groups. Abdominal fat mass and percentage decreased more in the omega-3 group than in the control group ($p \leq 0.05$). MoCA scores increased in both groups within time, without statistical significance between groups.

Conclusion: omega-3 PUFA supplementation augmented the reduction of abdominal fat mass and percentage in overweight or obese individuals on a weight loss diet. Further studies are required to identify the relationship and mechanisms of action of omega-3 PUFA supplementation on cognitive performance and weight loss.

Keywords:

Omega-3. Polyunsaturated fatty acids. Diets. Weight loss. Cognitive functions.

Received: 12/12/2021 • Accepted: 27/04/2022

Author contributions: HBS, MAS and EYA developed the study concept. HBS directed the weight loss program, performed all measurements and quantifications, and was also involved in the manuscript writing. MAS checked the eligibility of individuals for the program and supplementation, performed all statistical analyses and was also involved in the manuscript writing. EYA supervised this study project. All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

Funding: this research received no specific grant from funding agencies in public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest: the authors have no conflicts of interest.

Salman HB, Salman MA, Yıldız Akal E. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet. *Nutr Hosp* 2022;39(4):803-813

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03992>

Correspondence:

Havva Banu Salman. Department of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. Eastern Mediterranean University. 99628 Famagusta, North Cyprus via Mersin 10 Turkey
e-mail: dytbanusalman@gmail.com

Resumen

Objetivo: los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 son nutrientes importantes que intervienen en la obesidad, los lípidos corporales, la inflamación y las funciones neuronales. Existe controversia en los estudios sobre el efecto de la suplementación con AGPI omega-3 sobre la pérdida de peso y las funciones cognitivas. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la pérdida de peso y la función cognitiva en adultos obesos o con sobrepeso que siguen una dieta para adelgazar.

Métodos: 40 voluntarios adultos de entre 30 y 60 años, con índice de masa corporal (IMC) entre 27,0 y 35,0 kg/m², fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos. Todos los sujetos participaron en un programa de dieta para adelgazar. Los sujetos del grupo con omega-3 (n = 20) también recibieron suplementos diarios de 1020 mg de AGPI omega-3 (580 mg de ácido eicosapentaenoico (AEP), 390 mg de ácido docosahexaenoico (ADH), 50 mg de otros AGPI omega-3) durante 12 semanas. Las mediciones antropométricas y el análisis de la composición corporal se obtuvieron al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas del estudio. La prueba de la "Evaluación Cognitiva de Montreal" (MoCA) se utilizó para evaluar las funciones cognitivas al inicio de la dieta y al final de la semana 12.

Resultados: se observaron disminuciones significativas en el tiempo en el peso, la cintura y el IMC en ambos grupos. La masa y el porcentaje de grasa abdominal disminuyeron más en el grupo con omega-3 que en el de control ($p \leq 0,05$). Las puntuaciones MoCA aumentaron en ambos grupos en el tiempo, sin significación estadística entre los grupos.

Conclusión: la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 aumentó la reducción de la masa y el porcentaje de grasa abdominal en personas con sobrepeso u obesidad que siguieron una dieta para adelgazar. Se necesitan más estudios para identificar la relación y los mecanismos de acción de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre el rendimiento cognitivo y la pérdida de peso.

Palabras clave:

Omega-3. Ácidos grasos poliinsaturados. Dietas para adelgazar. Funciones cognitivas.

INTRODUCTION

Omega-3 fatty acids are polyunsaturated fatty acids (PUFAs) commonly found in marine fish oil as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), and their function in obesity, diabetes, hypertriglyceridemia, mental state, and cognitive function has been studied in many observational and randomized prospective controlled clinical studies (1-4). Dietary fish oil supplementation reduces body fat mass by increasing lipid oxygenation, and decreases mortality related to stroke and diabetes, which is related to long-chain omega-3 PUFA intake (5,6). There is controversy on the effect of addition of omega-3 PUFAs to weight loss diets for the treatment of obesity. It has been demonstrated that long-chain PUFA supplementation reduces energy intake in obese women (7). PUFA supplementation might be beneficial in reducing obesity by decreasing appetite, increasing fat oxidation, and reducing fat deposition (8). A high omega-6/omega-3 ratio in the diet is associated with insulin resistance and weight gain in both animal and human studies; on the contrary, high omega-3 intake leads to weight loss and decreases the risk for obesity (9). Some studies demonstrate positive effects of omega-3 PUFA supplementation on weight loss and body fat mass reduction. Keshavarz et al. have found a decrease in body weight with omega-3 supplementation in obese dieting women (10). It is also a fact that omega-3 long-chain PUFA supplementation besides increasing weight loss decreased insulin, insulin resistance (HOMA-IR), TNF- α and leptin, and increased adiponectin in obese pre-pubertal and pubertal children (11). In another study supplementation with EPA 1600 mg and DHA 800 mg decreased fat mass in healthy adults (12). On the other hand, some studies do not find a decrease in weight with omega-3 supplementation (7,13). In animal studies, omega-3 PUFAs are found to have a role in reducing retroperitoneal and epididimal fat mass (14). However, human research suggests that omega-3 PUFAs may not have beneficial effects on weight loss, but they may decrease appetite and prevent gaining more weight or help maintaining weight after a weight loss diet

(15,16). The mechanisms of omega-3 PUFA effects on weight loss and body fat mass reduction may be related to: a modulation of lipid metabolism; regulation of adipokines such as adiponectin and leptin, and a decrease in inflammation in the adipose tissue; suppression of appetite; changes in carbohydrate metabolism; increases in energy consumption due to thermogenesis, and stimulating mechanisms in muscle anabolism (15).

Docosahexaenoic acid (DHA) is a component of neuronal membranes and DHA is required for brain functions such as neurotransmission or synaptic plasticity (17). It has been demonstrated that DHA supplementation has protective effects against the development of Alzheimer's disease by decreasing amyloid- β production, accumulation and toxicity in rats (18). DHA derivatives are also found to have neuroprotective properties by preventing neuronal apoptosis (19) and decreasing oxidative stress (20). Even though the beneficial effects of omega-3 PUFAs have been demonstrated in animal studies, there is heterogeneity and inconsistency in the literature on the benefits of omega-3 supplementation for weight loss, body fat mass reduction, and cognitive functioning in human studies.

A recent review suggests that omega-3 PUFA supplementation may have a positive effect on cognitive function (21). The effect of omega-3 supplementation on cognitive improvement or cognitive decline prevention in cognitively healthy adults is not clear since there are not many controlled clinical trials to evaluate the potential benefit of omega-3 supplementation in these individuals; however, based on evidence from animal studies, there is promise for this population to benefit from omega-3 PUFA supplementation (22).

Cognitive functions are affected by factors such as age, genetic background and nutrition (23). There is also evidence of an association of weight loss with cognitive function in obese individuals. Weight loss may improve cognitive performance in obese and overweight individuals given that significantly improved attention and executive function were observed with weight loss in obese subjects (24). There are numerous studies on the effect of omega-3 PUFAs and their role on cognitive functions, especially on

the prevention of cognitive decline and dementia (25). Epidemiologic studies support the protective effects of omega-3 PUFAs on cognitive functions. There are also some studies suggesting that omega-3 PUFAs have no effect on cognitive functions (26,27).

In this study, we aimed to investigate the possible effects of omega-3 PUFA supplementation on weight loss, body composition, and cognitive function in overweight or obese individuals on a weight loss diet.

MATERIAL AND METHODS

We hypothesized that regular daily use of omega-3 PUFA supplementation ameliorates cognitive functions and weight loss in overweight or obese individuals on a weight loss diet. After the institutional ethics committee's approval, 40 volunteering overweight or obese adult individuals with body mass index (BMI) between 27.0 and 35.0 kg/m², aged 30-60 years, and consulting at a private nutrition and diet clinic were included in the study. Sample size was determined to detect 5-point changes in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test scores with a power of 90 % and an alpha error of 0.05. Individuals with a chronic systemic disease other than obesity and hyperlipidemia, such as hypertension, coronary artery disease, malignancies, endocrine and metabolic diseases such as diabetes, hyperthyroidism etc., were excluded from the study. Other exclusion criteria were regular physical activity, performing professional sports, and previous regular use of supplements, vitamins and minerals. Individuals who were noncompliant with the study, such as those who did not follow the study diet, did not use the omega-3 capsules, or did not show up for follow-up visits were also excluded.

Written informed consents were obtained from all subjects. Subjects were randomly allocated into a control or an omega-3 group. Demographic parameters, nutrition habits and physical activity status were evaluated using a questionnaire. Subjects were also asked to record their detailed food consumption and physical activities using a form, for three consecutive days, one weekend and two week days, before the onset of the diet and at the end of 12 weeks in order to monitor compliance with their diet (28). The medical doctor in the research team evaluated and approved the suitability of the subjects to be participants in the study. The subjects in the control group ($n = 20$) were involved in a weight loss diet program. The subjects in the omega-3 group ($n = 20$) received supplementation with 1020 mg of omega-3 PUFAs per day (EPA 580 mg, DHA 390 mg, 50 mg of other omega-3 PUFAs) in addition to their weight loss diet program. The weight loss diet was organized individually for each subject according to their lifestyle and nutrition habits. Daily energy intake was planned using basal metabolic rate and physical activity (29,30).

The diet was designed to provide 55-60 % of daily energy from complex carbohydrates, 25-30 % from fats, and 12-15 % from proteins. Weekly fish consumption was set to be similar in all of the subjects. Salmon 150 g was provided twice a week in the diet of all subjects. Anthropometric measurements, including height, waist perimeter, total body weight, total body fat mass,

body fat distribution, body muscle mass, and body mass index (BMI) were obtained at onset and at weeks 4, 8 and 12. A Tanita MC 180 Multi-Frequency Body Composition Analyzer Scale (Tanita Corporation, Tokyo, 174- 8630, Japan) was used for analyzing body composition and calculating basal metabolic rate according to weight. A tape measure and a stadiometer were used for measuring height and waist circumference (31).

A psychologist, blinded to the study groups, evaluated the cognitive functions of the subjects using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test at diet onset as a pretest and at the end of the 12th week (32-36).

The normal distributions of the subjects were evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Independent-sample T-tests were used for comparing differences between groups in parameters demonstrating a normal distribution. The non-parametric Mann-Whitney U-test was used to compare the differences between groups for those parameters with no normal distribution. For comparing the effects of the intervention and time within groups, a repeated measures T-test was used for parameters with normal distribution. For parameters that did not demonstrate a normal distribution the non-parametric Wilcoxon's signed rank test was used instead; p -values less than 0.05 were considered statistically significant. Data are presented as mean and standard deviation. All statistical analyses were carried out using the IBM SPSS software (version 21.0, IBM International Business Machines Inc. Armonk, NY, USA).

RESULTS

All subjects followed their diet and took omega-3 supplements without reporting any intolerance or incompliance. They reported no change in their physical activities and lifestyle. Daily energy intake, macronutrients and micronutrients in diet food consumption records, provided by the subjects, at onset, at the end of week 6, and at the end of the study demonstrated no statistically significant differences between study groups ($p > 0.05$).

Subject age, gender, weight, height, BMI, waist measurements and physical activity factors at study onset in each group are listed in table I. There were no statistically significant differences between groups ($p > 0.05$).

Body composition data at study onset regarding fat mass, fat percentage, abdominal fat mass, abdominal fat percentage, muscle mass, muscle percentage, and total body water of the subjects at study onset in each group are listed in table II. There were no statistically significant differences between groups ($p > 0.05$).

When weight, BMI and waist measurements were analyzed, significant decreases over time were observed in both the control and omega-3 groups; however, there were no statistically significant differences observed between the groups (Table III).

Significant decreases over time were observed in both the control and omega-3 groups in subject weight, total fat mass, and abdominal fat mass. The decreases in total fat weight and total fat percentage were similar in both groups. The decrease in abdominal fat mass was greater in the omega-3 group than in the control group ($p = 0.05$).

Table I. Demographic and anthropometric data at onset

	Control group	Omega-3 group	Total
Age (years)	43.4 ± 8.4	41.8 ± 8.8	42.6 ± 8.5
Gender (M/F)	7/13	5/15	12/28
Height (cm)	168.5 ± 8.4	167.3 ± 10.8	167.9 ± 9.6
Weight (kg)	89.4 ± 11.5	85.0 ± 13.7	87.2 ± 12.7
BMI (kg/m ²)	31.4 ± 2.4	30.3 ± 3.0	30.9 ± 2.8
Waist (cm)	101.20 ± 12.56	96.89 ± 13.98	99.09 ± 13.31
Physical Activity Factor (PAF)	1.40 ± 0.97	1.39 ± 0.14	1.40 ± 0.12

Mean ± SD. $p > 0.05$.

Table II. Body composition data at onset

	Control group	Omega-3 group	Total
Fat mass (kg)	31.5 ± 5.2	28.6 ± 6.1	30.1 ± 5.8
Fat percentage (%)	35.4 ± 5.1	33.9 ± 6.2	34.7 ± 5.6
Abdominal fat mass (kg)	16.1 ± 2.8	14.3 ± 3.9	15.2 ± 3.4
Abdominal fat percentage (%)	18.0 ± 1.9	16.7 ± 3.1	17.3 ± 2.6
Muscle mass (kg)	16.8 ± 3.2	16.2 ± 3.6	16.5 ± 3.4
Muscle percentage (%)	18.6 ± 2.0	18.9 ± 2.0	18.8 ± 2.0
Total body water (kg)	39.9 ± 8.5	40.2 ± 8.5	40.1 ± 8.4

Mean ± SD. $p > 0.05$ between groups.

Table III. Weight, BMI and waist measurements

Group	Onset	4 th week	8 th week	12 th week
Weight (kg)				
Control	89.37 ± 11.47	85.85 ± 11.04	83.92 ± 10.80	81.79 ± 10.26
Omega-3	85.06 ± 13.71	82.02 ± 12.99	80.27 ± 13.22	79.28 ± 13.43
Total	87.22 ± 12.67	83.93 ± 12.06	82.09 ± 12.06	80.53 ± 11.87
BMI (kg/m²)				
Control	31.44 ± 2.42	30.15 ± 2.26	29.49 ± 2.30	28.91 ± 2.19
Omega-3	30.29 ± 3.02	29.24 ± 3.20	28.59 ± 3.13	28.27 ± 3.22
Total	30.86 ± 2.76	29.69 ± 2.77	29.04 ± 2.74	28.59 ± 2.74
Waist (cm)				
Control	101.29 ± 12.56	99.69 ± 12.30	98.39 ± 12.37	96.87 ± 12.37
Omega-3	96.89 ± 13.98	94.93 ± 13.86	93.88 ± 13.84	92.82 ± 13.95
Total	99.09 ± 13.31	97.30 ± 13.16	96.13 ± 13.15	94.85 ± 13.17

Mean ± SD. $p > 0.05$ between groups.

Abdominal fat percentage decreased significantly more in the omega-3 group compared to the control group ($p = 0.043$) (Table IV). When MoCA scores at study onset and at week 12 were com-

pared, MoCA scores were found to be increased in both the control and omega-3 groups. Increases were not statistically different between the omega-3 and the control groups ($p > 0.05$) (Table V).

Table IV. Total and abdominal fat

Group	Onset	4 th week	8 th week	12 th week
Fat mass (kg)				
Control	31.51 ± 5.18*	29.45 ± 5.37*	28.12 ± 6.08*	26.68 ± 4.98*
Omega-3	28.63 ± 6.11*	26.57 ± 6.61*	24.64 ± 6.96*	23.83 ± 6.42*
Total	30.07 ± 5.78*	28.01 ± 6.12*	26.38 ± 6.69*	25.25 ± 5.85*
Fat percentage				
Control	35.43 ± 5.05*	34.50 ± 6.01*	33.64 ± 6.72*	32.89 ± 6.23*
Omega-3	33.91 ± 6.21*	32.57 ± 6.83*	30.92 ± 7.38*	30.27 ± 6.94*
Total	34.67 ± 5.64*	33.54 ± 6.42*	32.28 ± 7.10*	31.58 ± 6.64*
Abdominal fat mass (kg)				
Control	16.08 ± 2.79*†	15.17 ± 2.90*†	14.51 ± 3.08*†	13.82 ± 2.72*†
Omega-3	14.29 ± 3.85*†	12.98 ± 4.30*†	11.96 ± 4.60*†	11.39 ± 4.44*†
Total	15.18 ± 3.44*	14.08 ± 3.78*	13.23 ± 4.08*	12.60 ± 3.83*
Abdominal fat percentage				
Control	17.96 ± 1.94*†	17.67 ± 2.70*†	17.27 ± 2.94*†	16.91 ± 2.75*†
Omega-3	16.69 ± 3.08*†	15.63 ± 4.18*†	15.34 ± 3.65*†	14.10 ± 4.36*†
Total	17.33 ± 2.62*	16.65 ± 3.62*	16.30 ± 3.42*	15.50 ± 3.87*

Mean ± SD. * $p < 0.05$ within time; † $p \leq 0.05$ between groups.

Table V. MoCA scores

Groups		MoCA scores		
		Onset	12 th week	Difference
Control	Mean	24.60	25.75	1.15
	Standard deviation	3.53	3.26	1.73
	Standard error	0.79	0.73	0.39
Omega-3	Mean	24.95	26.75	1.80
	Standard deviation	2.50	1.65	2.14
	Standard error	0.56	0.37	0.48
Total	Mean	24.78	26.25	1.48
	Standard deviation	3.03	2.60	1.95
	Standard error	0.48	0.41	0.31

$p > 0.05$ between groups.

DISCUSSION

Omega-3 PUFAs are promising supplements in the prevention and treatment of various cardiovascular, inflammatory, immunological, psychological, and neurological disorders, that have a wide range of safe doses, and have been approved by the European Food Safety Authority (EFSA) (37). Research data point to beneficial effects of omega-3 PUFAs in metabolic syndrome, cardiovascular diseases and other degenerative diseases related to aging (38–40). There are numerous studies indicating a negative association between increased BMI or body weight index and omega-3 index (plasma n-3 PUFA or O3I-omega-3 index) (41–44).

Scientific evidence about the effect of omega-3 PUFAs on weight loss is inconsistent. In a study by Ruzickova et al. (45), supplementation with EPA/DHA of marine origin is found to be effective in limiting the development of obesity by decreasing accumulation of body fat through limiting both fat cell hypertrophy and hyperplasia in mice. Minami et al. (46) have noted a decrease in abdominal fat with EPA supplementation in diabetic rats. Soni et al. (47) have reported a reduction in lipid accumulation in adipose tissues of mice on a high fat diet with EPA and DHA supplementation, as well as anti-inflammatory effects. Human studies have some conflicting outcomes. DeFina et al. (48) studied the effects of omega-3 PUFAs on body weight loss in 81 obese or overweight subjects for a period of 6 months. No significant difference was observed in body weight between the omega-3 and placebo groups. Some studies suggest that omega-3 PUFA supplementation may not help in reducing body weight but may be helpful in maintaining weight loss and preventing further increases in weight (15).

In a study of healthy adult volunteers on a three-week control diet, Couet et al. (5) reported that dietary fish oil substitution decreased body fat mass, increased basal lipid oxidation, and decreased the basal respiratory quotient.

In our study we observed significant decreases in BMI and abdominal waist measurements over time; however, we could not find any significant differences between the omega-3 and control groups. Munro and Garg (49,50) reported that omega-3 PUFAs are not effective in assisting weight loss, which is in concordance with our findings; however, they observed a significant decrease in fat mass in obese patients. In a different setting, Munro and Garg (51) have also noted that a time-dependent effect may be present in helping weight loss with the prior administration of long-chain omega-3 PUFAs. They noted that omega-3 PUFA supplementation prior to a very low-energy diet was effective in females compared to males. They suggested that females may be more responsive to metabolism of PUFA, possibly because of the estrogen hormone. They also noted that their sample size was small and a longer period of intervention might be necessary.

Even though we found no significant differences in body fat mass, we observed a significant reduction in abdominal fat mass and abdominal fat percentage in the omega-3 group as compared to the control group. This is consistent with several other studies. Matsumura K. evaluated the effect of eicosapen-

taenoic acid (EPA) supplementation, 1800 mg/day, on visceral fat in 165 subjects using abdominal computed tomography (52). No difference in visceral fat was observed in female subjects; however, a significant decrease in visceral fat was found in male subjects receiving EPA 1800 mg/day after 6 months. We also observed a decrease in abdominal fat over time in our study. Our daily EPA dose was lower, and the duration of the study was shorter than that of the study by Matsumura. Even though the male/female ratios in our study groups were not statistically different, our study was not set to compare gender differences, which may have an impact on the study.

Kabir M et al. (53) have reported a reduction in adiposity after treatment with omega-3 PUFAs. The study was carried out on 27 women with type-2 diabetes and without hypertriglyceridemia. The treatment group received fish oil containing 1800 mg of EPA and DHA, which was higher than in our study, for two months. Total fat mass, adipocyte diameter and atherogenic markers decreased without a decline in insulin sensitivity. Expression of some inflammation-related genes in the adipose tissue, measured by real-time PCR, also decreased indicating local blunting of inflammation in the adipose tissue.

Itariu et al. (54) used 900 mg/day of EPA and DHA supplementation for eight weeks in 55 non-diabetic obese (BMI > 40 kg/m²) patients scheduled for bariatric surgery. They found that omega-3 supplementation decreased expression of numerous inflammatory genes analyzed in visceral and subcutaneous adipose tissue compared to the control group ($p < 0.05$). The study revealed that treatment with omega-3 PUFAs enhanced the production of anti-inflammatory eicosanoids, thus it modulated systemic inflammation positively, and improved lipid metabolism in visceral and subcutaneous adipose tissue.

There are other studies that point to the anti-inflammatory effects of omega-3 PUFAs in the adipose tissue (55,56). The noted anti-inflammatory effects promise benefits in the long-term management of obesity.

In a study carried out on 58 overweight children with nonalcoholic fatty liver disease, docosahexaenoic acid supplementation was also found to be effective in decreasing liver and visceral fat, serum triglycerides, and fasting insulin (57).

Thorsdottir et al. (16) studied the effect of fish and fish oil in a randomized controlled trial of nutritionally balanced, energy-restricted 8-week diet on 324 young overweight adults aged 20–40 years. The study demonstrated an increase in weight loss in male subjects on fish oil and fish containing diets compared to the control group. The waist circumference decreased in the fish oil group. We also found a decrease in waist circumference in our study over time; however, we did not observe any significant differences between the study groups. Thorsdottir et al. (16) gave 450 grams of cod or salmon per week, or 3 grams of fish oil per day, which is a higher dose than our intervention's. The study had a larger sample size compared to our study, and demonstrated significance in male subjects only.

In a prospective 6-week study on 44 adults by Noreen et al. (12), supplementation with 1,600 mg/day of EPA and 800 mg/day of DHA demonstrated a significant reduction in body fat

mass. Abdominal fat mass was not analyzed. They used a higher dosage of omega-3 and the intervention was shorter than in our study. Even though we observed a decrease in fat mass at the 8th week of our study, we could not find any statistically significant difference between groups in repeated measures. Even so, we may suggest that the findings of Noreen et al. (12) do not contradict our results. Human studies with omega-3 supplementation have revealed conflicting results. We have found a difference in abdominal fat mass and percentage with omega-3 PUFA supplementation; however, we did not find any significant effect in weight loss. Some factors affecting the results may include etiology of obesity, age, BMI of subjects, dose of supplement, EPA/DHA ratio in supplement, study duration, and a possible gender effect on weight loss. Another factor may be the temporal effect of the supplementation. Supplementation prior to a weight loss diet may be more effective or the effect of the supplement may be temporary as noted in other studies (51). Further studies using higher doses and greater sample sizes are required to reveal the temporal effects of omega-3 PUFA supplementation on fat mass reduction.

Several animal and human studies point to an impact of calorie restriction on cognitive functions, with benefits that integrate structural, physiological, and biochemical alternations (58). The possible mechanisms of calorie restriction and weight loss on cognition are reduction in oxidative stress, activation of anti-inflammatory responses, increased cell resistance to stress, and neurogenesis, endorsing synaptic plasticity (59). Inflammation, particularly low-degree chronic inflammation, has effects on early brain development, neurodegenerative disorders, and some brain functions (60,61). It has been established that inflammation has an impact on cognitive function and mood disorders (62). Nutrition and nutrients have many pro- and anti-inflammatory effects that may have potential outcomes involving cognitive functions (63-65). The neuroinflammatory and neurodegenerative mechanisms in overweight and obese individuals lead to structural changes in the brain and cerebellum, which may play a role in the impairment of cognitive functions (66). It is established that omega-3 PUFA supplementation has beneficial effects on functional capacity and cognitive functions, especially in the elderly (67-69).

The effect of omega-3 supplementation on cognitive functions in children and young or older adults is still controversial (70,71).

When we compared the 12th-week MOCA scores with the pre-intervention scores a slight increase was noted in both the control and omega-3 groups; however, the increase was statistically insignificant. Moreover, the scores did not demonstrate any differences between the study and control groups with statistical significance (Table V).

Pase et al. (72) studied the effect of fish oil and multivitamins on cognitive and cardiovascular functions in 160 healthy adults. The subjects were allocated to four groups to receive 3 grams of fish oil (240 mg of EPA and 240 mg of DHA) and multivitamins, 6 grams of fish oil (480 mg of EPA and 480 mg of DHA) and multivitamins, only 6 grams of fish oil (480 mg of EPA and 480 mg of DHA) or placebo. The Swinburne University Com-

puterized Cognitive Assessment Battery was used for evaluating cognitive functions. The study could not demonstrate a significant change in cognitive function, which is consistent with our study.

Another study by Dangour et al. (73) on 867 elderly adults aged 70-79 without previous cognitive impairment found no difference in cognitive function after utilizing EPA 200 mg EPA and DHA 500 mg for two years compared to olive oil as placebo. Several other randomized controlled studies on the effect of omega-3 PUFA supplementation could not reveal a beneficial effect on memory, reactivity, attention, reasoning, mood or mini mental state examination. The dose of omega-3 PUFA supplementation, the relatively small sample sizes, and the probable short duration of the studies compared to time to onset of effect may be some reasons for the restraint (74-77).

Howe et al. (78) found an increase in cerebrovascular responsiveness (CVR) to hypercapnia in mildly hypertensive older women taking 1600 mg of DHA and 400 mg of EPA supplement per day for 20 weeks. This effect was not present in male subjects.

A recent study by Patan et al. (79) compared the effects of EPA- or DHA-rich omega-3 PUFA supplementation on cognitive function, memory and prefrontal cortex hemoglobin oxygenation. The study was carried out on 310 healthy young adults aged 25-49. The subjects did not smoke or use any legal medications or illicit drugs, and did not have any major illnesses. The BMI of the subjects was between 18.5 and 35 kg/m², and blood pressures were lower than 159/99 mm Hg. The subjects received placebo or DHA-rich oil (900 mg of DHA/day and 270 mg of EPA/day) or EPA-rich oil (360 mg of DHA/day and 900 mg of EPA/day) for 26 weeks. Global cognitive function with regard to accuracy and speed improved in the EPA-rich group. The accuracy of memory was also better in the EPA-rich group. Prefrontal cortex hemoglobin oxygenation was reduced in both omega-3 groups when compared to the placebo group. These findings impress that the EPA/DHA ratio may have an impact on cognitive functions. Even though we used EPA-rich omega-3 PUFAs in our study, the EPA/DHA ratio was not as high as that referred to in the study.

The effect of weight loss on cognitive function is another subject of interest. Zeighami et al. (80) studied the effect of weight loss on spontaneous neural activity in 57 severely obese patients who lost weight after bariatric surgery. Functional MRI was used to find out neural activity changes as indexed by fractional amplitude of low frequency fluctuations (fALFF). The study revealed widespread global and regional increases in resting neural activity with weight loss, and probable metabolic improvements associated with it.

A meta-analysis by Mazereeuw et al. (81), did not identify a beneficial effect of omega-3 PUFA supplementation on Alzheimer's disease patients or healthy subjects; however, a limited improvement on the subjects with previous cognitive impairment was revealed. A cross-sectional study on 299 healthy young women aged 18-35 years revealed reduced cognitive performance in attention with a computerized cognition testing platform in women with low omega-3 PUFA status (82). Another study on 391 non-demented elderly individuals did not identi-

fy any association between plasma omega-3 PUFA concentrations and cognitive function (83). In a study by Johnson et al. (84), 4-month supplementation with DHA (800 mg /day) and/or lutein (12 mg /day) had beneficial effects on verbal fluency, memory, and rate of learning in women aged 60-80 years.

The effect of DHA supplementation on age related cognitive deterioration is underlined in several studies. Yurko-Mauro et al. (85) have studied the effect of 900 mg/day of DHA supplementation for 24 weeks in 485 adults with age-related cognitive decline, aged over 55 years. They found that DHA supplementation improved immediate and delayed verbal and episodic memory, and learning functions in healthy adults with age-related cognitive decline. In another study on elderly adults aged 62 -80, fish oil supplementation (EPA + DHA: 2.4 g/day) improved working memory performance, and enhanced neuronal response to working memory in the posterior cingulate cortex, demonstrated by functional magnetic resonance imaging (fMRI) (86). Another study on elderly adults aged over 60 years, with mild cognitive impairment, demonstrated that 480 mg of DHA and 720 mg of EPA supplementation for 6 months were beneficial in improving cognitive functions with differences regarding gender (87). The effect of subject age and gender, the presence of cognitive decline, and the dose and duration of supplementation might be possible reasons for the differences in outcomes compared with our study.

In a study on 176 healthy young adults, Stonehouse et al. (88) found that high-dose DHA 1160 mg/day for 6 months improved working memory in men and episodic memory in women. A recent review article has suggested that gender is a factor that influences human omega-3 PUFA concentrations (89), thus considering gender as an independent variable may be valuable for upcoming trials on the effects of omega-3 supplementation.

In a randomized controlled study focusing on older adults aged over 70 with a low omega-3 index and subjective memory complaints, but without clinical dementia, executive functioning, as measured with the Controlled Oral Word Association Test (COW-AT), declined less in subjects using omega-3 PUFA supplementation with a daily dose of DHA (800 mg) and EPA (a maximum amount of 225 mg) for 3 years (90). However, several other cognitive tests did not reveal a similar effect (82,83).

A study of healthy adults aged 50 to 75, with 2200 mg/day of omega-3 PUFA supplementation for 26 weeks, improved object location memory (91). A study on loneliness-related episodic memory problems in 138 healthy, overweight, and sedentary adults aged 40-85 years revealed that both 1250 mg/day and 2500 mg/day of omega-3 supplementation attenuated the decline of episodic memory in lonely people (92).

We used 1020 mg of omega-3 PUFA per day (580 mg of EPA, 390 mg of DHA, 50 mg of other omega-3 PUFAs) in our study. Even though we observed improvement in MOCA scores, we did not observe a statistically significant difference between the omega-3 and control groups. Dosage of supplement, duration of intervention, composition and EPA/DHA ratio of omega-3 supplements, gender and age of subjects, and category of cognitive tests vary in different studies, making it hard to clarify the effect of omega-3 PUFA supplementation on cognitive functions.

To the best of our knowledge, there is no published study comparing the effect of omega-3 PUFA supplementation on MOCA scores in overweight or obese individuals on a weight loss diet. There are numerous studies indicating a positive effect of omega 3 PUFA supplementation on cognitive function (21). The baseline cognitive status of the subjects may also have an impact on cognitive function tests. The limitations of our study are a low number of male and elderly subjects, and the duration of the study. Previous minor memory or verbal cognitive impairment might also influence the outcomes of studies on cognitive functions. The diet of participants before the study, and compliance to the weight loss diet was evaluated using consumption records provided by the subjects, which may be inaccurate due to probable biases. The subjects in our study were middle-aged adults, and they did not have any previous cognitive impairment. A number of studies point to age-dependent beneficial effects of omega-3 PUFAs on cognition. Some studies suggest that older participants benefit more from omega-3 supplementation, although other studies recommend early omega-3 PUFA supplementation for the prevention of cognitive decline as more effective than an intervention in older individuals that already have cognitive decline (22,93). Focusing on a specific age group or gender might be helpful in finding out the effects of PUFAs on cognitive functions. Our study was not set to identify age or gender effects of omega-3 PUFA supplementation on MOCA scores. Another factor might be loneliness or social interaction with other individuals. Further studies with larger number of subjects, higher doses, or longer durations of supplementation and different tools to measure cognitive functions are required.

CONCLUSION

This study found an augmentation in the reduction of abdominal fat mass and percentage over time with omega-3 PUFA supplementation in overweight or obese individuals on a weight loss diet. Cognitive function, as measured by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, improved over time as the subjects lost weight; however, we did not find any significant difference with omega-3 PUFA supplementation. The clinical significance of these findings warrants further investigation. Studies on larger groups focusing on the effects of possible contributing factors such as BMI, genetic factors, loneliness, age, and gender with higher doses or longer duration of supplementation are required to identify the relationship and mechanisms of action of omega-3 PUFA supplementation on cognitive performance and weight loss.

REFERENCES

1. Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Díaz LE, Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann NY Acad Sci* 2009;1153:164-75. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03985.x
2. Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Di Muzio V, Michelacci F, et al. Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in

- cognitive development and neurological disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(6):319-36. DOI: 10.1097/01.yic.0000224790.98534.11
3. Young IE, Parker HM, Cook RL, O'Dwyer NJ, Garg ML, Steinbeck KS, et al. Association between Obesity and Omega-3 Status in Healthy Young Women. *Nutrients* 2020;12(5):1480. DOI: 10.3390/nu12051480
4. Delpino FM, Figueiredo LM, da Silva BGC. Effects of omega-3 supplementation on body weight and body fat mass: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2021;44:122-9. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.023
5. Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(8):637-43. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800451
6. Takata Y, Zhang X, Li H, Gao YT, Yang G, Gao J, et al. Fish intake and risks of total and cause-specific mortality in 2 population-based cohort studies of 134,296 men and women. *Am J Epidemiol* 2013;178(1):46-57. DOI: 10.1093/aje/kws584
7. Harden CJ, Dible VA, Russell JM, Garaiova I, Plummer SF, Barker ME, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation had no effect on body weight but reduced energy intake in overweight and obese women. *Nutr Res* 2014;34(1):17-24. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.10.004
8. Buckley JD, Howe PR. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. *Nutrients* 2010;2(12):1212-30. DOI: 10.3390/nu2121212
9. Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* 2016;8(3):128. DOI: 10.3390/nu8030128
10. Keshavarz SA, Mostafavi SA, Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Hosseini S, Eshraghian MR, et al. Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN* 2018;25:37-43. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.03.001
11. López-Alarcón M, Martínez-Coronado A, Velarde-Castro O, Rendón-Macías E, Fernández J. Supplementation of n3 long-chain polyunsaturated fatty acid synergistically decreases insulin resistance with weight loss of obese prepubertal and pubertal children. *Arch Med Res* 2011;42(6):502-8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.06.010
12. Noreen EE, Sass MJ, Crowe ML, Pabon VA, Brandauer J, Averill LK. Effects of supplemental fish oil on resting metabolic rate, body composition, and salivary cortisol in healthy adults. *J Int Soc Sports Nutr* 2010;7:31. DOI: 10.1186/1550-2783-7-31
13. Krzyńska-Siemaszkó R, Czepulis N, Lewandowicz M, Zasadzka E, Suwalska A, Witowski J, et al. The Effect of a 12-Week Omega-3 Supplementation on Body Composition, Muscle Strength and Physical Performance in Elderly Individuals with Decreased Muscle Mass. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(9):10558-74. DOI: 10.3390/ijerph120910558
14. Hainault I, Carolotti M, Hajduch E, Guichard C, Lavau M. Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Ann NY Acad Sci* 1993;683:98-101. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35696.x
15. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem* 2018;58:1-16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012
16. Thorsdottir I, Tomasson H, Gunnarsdottir I, Gisladdottir E, Kiely M, Parra MD, et al. Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(10):1560-6. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803643
17. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):281-95. DOI: 10.1093/ajcn.82.2.281
18. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Sugioka K, Yamasaki H, Fujii Y, et al. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem* 2002;81(5):1084-91. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00905.x
19. Florent S, Malaplate-Armand C, Youssef I, Kriem B, Koziel V, Escanyé MC, et al. Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid-beta oligomers. *J Neurochem* 2006;96(2):385-95. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03541.x
20. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(22):8491-6. DOI: 10.1073/pnas.0402531101
21. Martí Del Moral A, Fortique F. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. *Nutr Hosp* 2019;36(4):939-49. DOI: 10.20960/nh.02496
22. Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from childhood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology* 2013;64:550-65. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.019
23. Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR, editor. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007:1-27
24. Siervo M, Arnold R, Wells JC, Tagliafue A, Colantuoni A, Albanese E, et al. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011;12(11):968-83. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00903.x
25. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD005379. DOI: 10.1002/14651858.CD005379.pub3
26. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(5):377-89. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30040-6
27. Marriott BP, Turner TH, Hibbeln JR, Newman JC, Pregulman M, Malek AM, et al. Impact of Fatty Acid Supplementation on Cognitive Performance among United States (US) Military Officers: The Ranger Resilience and Improved Performance on Phospholipid-Bound Omega-3's (RRIPP-3) Study. *Nutrients* 2021;13(6):1854. DOI: 10.3390/nu13061854
28. Sierra-Ruelas É, Bernal-Orozco MF, Macedo-Ojeda G, Márquez-Sandoval YF, Altamirano-Martínez MB, Vizmanos B. Validation of semiquantitative FFQ administered to adults: a systematic review. *Public Health Nutr* 2021;24(11):3399-418. DOI: 10.1017/S1368890020001834
29. Koliaki C, Spinou T, Spinou M, Brinia ME, Mitsopoulou D, Katsilambros N. Defining the Optimal Dietary Approach for Safe, Effective and Sustainable Weight Loss in Overweight and Obese Adults. *Healthcare (Basel)* 2018;6(3):73. DOI: 10.3390/healthcare6030073
30. Matarese LE, Pories WJ. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. *Nutr Clin Pract* 2014;29(6):759-67. DOI: 10.1177/0884533614550251
31. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet* 2016;29(1):7-25. DOI: 10.1111/jhn.12278
32. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc* 2019;67(9):1991.
33. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropsychol* 2014;28(2):333-43. DOI: 10.1080/13854046.2014.881554
34. Larner AJ. Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of—or as well as—the MMSE? *Int Psychogeriatr* 2012;24(3):391-6. DOI: 10.1017/S1041610211001839
35. Del Brutto OH, Mera RM, Gillman J, Zambrano M, Ha JE. Oily Fish Intake and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults: The Atahualpa Project. *J Community Health* 2016;41(1):82-6. DOI: 10.1007/s10900-015-0070-9
36. Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016;50(5):1039-52. DOI: 10.12740/PP/45368
37. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather Tait S, Flynn A, Golly I, Korhonen H, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA): EFSA 2012 EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2012;10(7):2815.1-2815.48 DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2815
38. Van Dael P. Role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human nutrition and health: review of recent studies and recommendations. *Nutr Res Pract* 2021;15(2):137-59. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.2.137
39. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):18S-32S. DOI: 10.1177/0148607115595980
40. Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1499S-504S. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1499S

41. Burrows T, Collins CE, Garg ML. Omega-3 index, obesity and insulin resistance in children. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(2-2):e532-9. DOI: 10.3109/17477166.2010.549489
42. Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M. Plasma n-3 Polyunsaturated Fatty Acids are negatively associated with obesity. *Br J Nutr* 2009;102(9):1370-4. DOI: 10.1017/S0007114509382173
43. Mingay E, Veysey M, Luccock M, Niblett S, King K, Patterson A, et al. Sex-dependent association between omega-3 index and body weight status in older Australians. *J Nutr Intermed Metab* 2016;5:70-7. DOI: 10.1016/j.jnim.2016.04.001
44. Karlsson M, Mårild S, Brandberg J, Lönn L, Friberg P, Strandvik B. Serum phospholipid fatty acids, adipose tissue, and metabolic markers in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(11):1931-9. DOI: 10.1038/oby.2006.225
45. Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Veck M, et al. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids* 2004;39(12):1177-85. DOI: 10.1007/s11745-004-1345-9. Erratum in: *Lipids* 2005;40(1):115.
46. Minami A, Ishimura N, Sakamoto S, Takishita E, Mawatari K, Okada K, et al. Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester v. oleic acid-rich safflower oil on insulin resistance in type 2 diabetic model rats with hypertriglyceridaemia. *Br J Nutr* 2002;87(2):157-62. DOI: 10.1079/BJN2001496
47. Soni N, Ross AB, Scheers N, Nookaew I, Gabrielson BG, Sandberg AS. The Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA, as a Part of a Murine High-Fat Diet, Reduced Lipid Accumulation in Brown and White Adipose Tissues. *Int J Mol Sci* 2019;20(23):5895. DOI: 10.3390/ijms20235895
48. DeFina LF, Marcoux LG, Devers SM, Cleaver JP, Willis BL. Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):455-62. DOI: 10.3945/ajcn.110.002741
49. Munro IA, Garg ML. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. *Obes Res Clin Pract* 2013;7(3):e173-81. DOI: 10.1016/j.orcp.2011.11.001
50. Munro IA, Garg ML. Dietary supplementation with n-3 PUFA does not promote weight loss when combined with a very-low-energy diet. *Br J Nutr* 2012;108(8):1466-74. DOI: 10.1017/S0007114511006817
51. Munro IA, Garg ML. Prior supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes weight loss in obese adults: a double-blinded randomised controlled trial. *Food Funct* 2013;4(4):650-8. DOI: 10.1039/c3fo60038f
52. Matsumura K. Effects of eicosapentaenoic acid on visceral fat and heart rate variability: assessment by power spectral analysis. *J Cardiol* 2007;50(4):243-51.
53. Kabir M, Skurnik G, Naor N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S, et al. Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(6):1670-9. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1670
54. Itariu BK, Zeyda M, Hochbrugger EE, Neuhofer A, Prager G, Schindler K, et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96(5):1137-49. DOI: 10.3945/ajcn.112.037432. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2020;112(5):1405
55. Rossmeisl M, Jelenik T, Jilkova Z, Slamova K, Kus V, Hensler M, et al. Prevention and reversal of obesity and glucose intolerance in mice by DHA derivatives. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(5):1023-31. DOI: 10.1038/oby.2008.602
56. Liu HQ, Qiu Y, Mu Y, Zhang XJ, Liu L, Hou XH, et al. A high ratio of dietary n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids improves obesity-linked inflammation and insulin resistance through suppressing activation of TLR4 in SD rats. *Nutr Res* 2013;33(10):849-58. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.07.004
57. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M, Versacci P, Andreoli G, Silvestri LM, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(8):734-41. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.04.003
58. Yu Q, Zou L, Kong Z, Yang L. Cognitive Impact of Calorie Restriction: A Narrative Review. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(10):1394-401. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.05.047
59. Fusco S, Pani G. Brain response to calorie restriction. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(17):3157-70. DOI: 10.1007/s00018-012-1223-y
60. Gupta H, Suk KT, Kim DJ. Gut Microbiota at the Intersection of Alcohol, Brain, and the Liver. *J Clin Med* 2021;10(3):541. DOI: 10.3390/jcm10030541
61. Öberg M, Fabrik I, Fabrikova D, Zehetner N, Härtlova A. The role of innate immunity and inflammation in Parkinson's disease. *Scand J Immunol* 2021;93(5):e13022. DOI: 10.1111/sji.13022
62. Dionysopoulou S, Charmandari E, Bargiota A, Vlahos N, Mastorakos G, Valsamakis G. The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients* 2021;13(2):498. DOI: 10.3390/nu13020498
63. Gkatzamanis V, Panagiotakos D. Dietary interventions and cognition: A systematic review of clinical trials. *Psychiatriki* 2020;31(3):248-56. DOI: 10.22365/psych.2020.313.248
64. D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Dadigamwage L, Kellett J, Panagiotakos DB, Thomas J, et al. Effect of long-term nutraceutical and dietary supplement use on cognition in the elderly: a 10-year systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2018;119(3):280-98. DOI: 10.1017/S0007114517003452
65. Muth AK, Park SQ. The impact of dietary macronutrient intake on cognitive function and the brain. *Clin Nutr* 2021;40(6):3999-4010. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.043
66. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *J Obes* 2021;2021:6613385. DOI: 10.1155/2021/6613385
67. Masana MF, Koyanagi A, Haro JM, Tyrovolas S. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review. *Exp Gerontol* 2017;91:39-50. DOI: 10.1016/j.exger.2017.02.008
68. Stavrinou PS, Andreou E, Aphasios G, Pantazaris M, Ioannou M, Patrikios IS, et al. The Effects of a 6-Month High Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients* 2020;12(2):325. DOI: 10.3390/nu12020325
69. Djuricic I, Calder PC. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients* 2021;13(7):2421. DOI: 10.3390/nu13072421
70. Stonehouse W. Does consumption of LC omega-3 PUFA enhance cognitive performance in healthy school-aged children and throughout adulthood? Evidence from clinical trials. *Nutrients* 2014;6(7):2730-58. DOI: 10.3390/nu6072730
71. Rangel-Huerta OD, Gil A. Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev* 2018;76(1):1-20. DOI: 10.1093/nutrit/nux064
72. Pase MP, Grima N, Cockerell R, Stough C, Scholey A, Sali A, et al. The effects of long-chain omega-3 fish oils and multivitamins on cognitive and cardiovascular function: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2015;34(1):21-31. DOI: 10.1080/07315724.2014.880660
73. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1725-32. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29121
74. Antypa N, Van der Does AJ, Smelt AH, Rogers RD. Omega-3 fatty acids (fish-oil) and depression-related cognition in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2009;23(7):831-40. DOI: 10.1177/0269881108092120
75. Jackson PA, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. DHA-rich oil modulates the cerebral haemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults: a near IR spectroscopy pilot study. *Br J Nutr* 2012;107(8):1093-8. DOI: 10.1017/S0007114511004041
76. Jackson PA, Deary ME, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. No effect of 12 weeks' supplementation with 1 g DHA-rich or EPA-rich fish oil on cognitive function or mood in healthy young adults aged 18-35 years. *Br J Nutr* 2012;107(8):1232-43. DOI: 10.1017/S000711451100403X
77. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D, Peters TJ, Gunnell D, Hayward RC, et al. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2008;99(2):421-31. DOI: 10.1017/S0007114507801097
78. Howe PRC, Evans HM, Kuszewski JC, Wong RHX. Effects of Long Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Function in Mildly Hypertensive Older Adults. *Nutrients* 2018;10(10):1413. DOI: 10.3390/nu10101413. Erratum in: *Nutrients* 2019;11(5).
79. Patan MJ, Kennedy DO, Husberg C, Hustvedt SO, Calder PC, Khan J, et al. Supplementation with oil rich in eicosapentaenoic acid, but not in docosahexaenoic acid, improves global cognitive function in healthy, young adults: results from randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2021;114(3):914-24. DOI: 10.1093/ajcn/nqab174
80. Zeighami Y, Iceta S, Dadar M, Pelletier M, Nadeau M, Biertho L, et al. Spontaneous neural activity changes after bariatric surgery: A resting-state

- fMRI study. *Neuroimage* 2021;241:118419. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118419
81. Mazereeuw G, Lancôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012;33(7):1482.e17-29. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014
82. Cook RL, Parker HM, Donges CE, O'Dwyer NJ, Cheng HL, Steinbeck KS, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids status and cognitive function in young women. *Lipids Health Dis* 2019;18(1):194. DOI: 10.1186/s12944-019-1143-z
83. Herrmann M, Simstich S, Fauler G, Hofer E, Fritz-Petrin E, Herrmann W, et al. The relationship between plasma free fatty acids, cognitive function and structural integrity of the brain in middle-aged healthy humans. *Aging (Albany NY)* 2021;13(18):22078-91. DOI: 10.18632/aging.203573
84. Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci* 2008;11(2):75-83. DOI: 10.1179/147683008X301450
85. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010;6(6):456-64. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.01.013
86. Boespflug EL, McNamara RK, Eliassen JC, Schidler MD, Krikorian R. Fish Oil Supplementation Increases Event-Related Posterior Cingulate Activation in Older Adults with Subjective Memory Impairment. *J Nutr Health Aging* 2016;20(2):161-9. DOI: 10.1007/s12603-015-0609-6
87. Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, et al. The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2017;9(1):54. DOI: 10.3390/nu9010054
88. Stonehouse W, Conlon CA, Podd J, Hill SR, Minihane AM, Haskell C, et al. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(5):1134-43. DOI: 10.3945/ajcn.112.053371
89. de Groot RHM, Emmett R, Meyer BJ. Non-dietary factors associated with n-3 long-chain PUFA levels in humans - a systematic literature review. *Br J Nutr* 2019;121(7):793-808. DOI: 10.1017/S0007114519000138
90. Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N, Cantet C, Cesari M, Andrieu S, et al. Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index. *J Nutr Health Aging* 2017;21(9):988-93. DOI: 10.1007/s12603-017-0957-5
91. Külzow N, Witte AV, Kerti L, Grittner U, Schuchardt JP, Hahn A, et al. Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Memory Functions in Healthy Older Adults. *J Alzheimers Dis* 2016;51(3):713-25. DOI: 10.3233/JAD-150886
92. Jaremka LM, Derry HM, Bornstein R, Prakash RS, Peng J, Belury MA, et al. Omega-3 supplementation and loneliness-related memory problems: secondary analyses of a randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014;76(8):650-8. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000104
93. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2012;107(11):1682-93. DOI: 10.1017/S0007114511004788



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Valoración nutricional

La evaluación nutricional del paciente oncológico en cuidado paliativo es una pieza clave de la atención integral y la supervivencia

Nutritional assessment of cancer patients in palliative care is a key element for comprehensive care and survival

María Isabel Gómez Serna¹, David López², Yeimys Eliana Pérez García¹, María Elvira Montoya Restrepo¹

¹Instituto de Cancerología Las Américas AUNA. Medellín, Colombia. ²Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Chía, Colombia

Resumen

Introducción: los cuidados paliativos han estado ligados al manejo de pacientes sin opción curativa. La detección de la desnutrición permite establecer estrategias de intervención nutricional que promueven el adecuado uso de los recursos y aportan a las medidas de apoyo en el tratamiento médico.

Objetivo: describir los cambios en el estado nutricional y su impacto sobre la supervivencia en pacientes con enfermedad oncológica bajo cuidado paliativo.

Métodos: cohorte observacional retrospectiva. Los pacientes presentaban enfermedad oncológica en estadio IV, índice de Karnofsky ≤ 70 y un pronóstico de supervivencia < 6 meses. Se realizó una evaluación nutricional por los criterios GLIM, con seguimiento por un año. Se identificó el estado nutricional y se describieron sus características, la presencia de los estadios de caquexia y la mediana de supervivencia a un año.

Resultados: de 256 pacientes al inicio de la intervención, el 84,0 % presentaban algún grado de desnutrición, cifra que se incrementó al 87,0 % al finalizar el seguimiento. Se observó un aumento en el número de pacientes con índice de masa corporal (IMC) delgado (+7,6 %, $p = 0,04$) y una disminución en el número de pacientes con exceso de peso (sobrepeso: -3,6 %, $p = 0,24$; y obesidad: -2,6 %, $p = 0,17$). La supervivencia global a 1 año fue del 60 % (IC 95 %: 53-66).

Conclusión: la desnutrición fue frecuente en pacientes bajo cuidado paliativo y aumentó a lo largo del seguimiento. Se observaron diferencias entre el diagnóstico nutricional y el IMC, lo cual puede llevar a una mala clasificación del diagnóstico y a una disminución en la efectividad del tratamiento oncológico.

Palabras clave:

Evaluación nutricional.
Cuidado paliativo.
Neoplasias. Sobrevida.
Estado nutricional.
Colombia.

Recibido: 10/08/2021 • Aceptado: 16/04/2022

Financiación: los recursos económicos para el desarrollo de esta investigación fueron los propios del Instituto de Cancerología Las Américas AUNA.

Declaración de conflictos de intereses: los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto al presente trabajo de investigación.

Gómez Serna MI, López D, Pérez García YE, Montoya Restrepo ME. La evaluación nutricional del paciente oncológico en cuidado paliativo es una pieza clave de la atención integral y la supervivencia. Nutr Hosp 2022;39(4):814-823

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03828>

Correspondencia:

María Isabel Gómez Serna. Instituto de Cancerología Las Américas AUNA. Cra 48 # 46 a sur-107 (Envigado, Antioquia). Colombia
e-mail: ma.isbl.serna@gmail.com

Abstract

Introduction: palliative care has been linked to the management of patients without a curative option. The detection of malnutrition allows establishing nutritional intervention strategies to make an adequate use of resources and contribute to support measures.

Objective: to describe changes in nutritional status and their impact on survival in patients with cancer disease under palliative care.

Methods: a descriptive observational study of a retrospective cohort. The patients had stage IV cancer disease, Karnofsky index ≤ 70 and a survival prognosis < 6 months. A complete nutritional assessment was carried out and they were followed for one year. Nutritional status and its characteristics, presence of cachexia, and median survival at one year were described.

Results: of 256 patients at the beginning of follow-up, 60.9 % had some degree of malnutrition, which increased to 71.9 % at the end of follow-up. There was an increase in patients with a thin body mass index (BMI) (+7.6 %, $p = 0.04$) and a decrease in patients with excess weight (overweight: -3.6 %, $p = 0.24$; and obesity: -2.6 %, $p = 0.17$). Overall survival at 1 year was 60 % (95 % CI: 53-65).

Conclusion: malnutrition was frequent in patients under palliative care (60.9 %) and increased throughout follow-up. Differences were observed between the complete nutritional diagnosis and BMI, which can lead to a misclassification of the diagnosis and a decrease in the effectiveness of cancer treatment.

Keywords:

Nutrition assessment.
Palliative care. Neoplasms.
Survival. Nutritional status.
Colombia.

INTRODUCCIÓN

Los cuidados paliativos son un enfoque clínico que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias al afrontar los problemas asociados con una enfermedad sin opción curativa, previniendo y aliviando el sufrimiento mediante la identificación temprana, la evaluación y el tratamiento del dolor, así como el manejo de los problemas físicos, psicosociales y espirituales (1).

Se estima que a nivel mundial, anualmente, 40 millones de personas necesitan cuidados paliativos, y de estos, el 34 % por causa directa del cáncer (2). En América Latina y el Caribe, el cáncer es la segunda causa principal de muerte. Se prevé que para el año 2030 el número de personas recién diagnosticadas de cáncer aumentará en un 32 %, debido a un aumento de la exposición a factores de riesgo y al envejecimiento de la población (3), por lo cual el aumento en la demanda de cuidados paliativos será mayor. Es de resaltar que alrededor del 57 % de los casos y el 47 % de las muertes debidas al cáncer ocurrieron en personas de 69 años o menos (3).

En Colombia, el desarrollo más importante de los cuidados paliativos ha estado ligado a los servicios de oncología (1,4), específicamente al manejo de pacientes con cáncer sin opción de tratamiento oncológico curativo. Según los datos del Instituto Nacional de Cancerología de 2017, la incidencia de pacientes que hacen uso de cuidados paliativos es del 2,2 % (5).

Por otro lado, la expresión máxima de desnutrición en el paciente oncológico se conoce como caquexia tumoral, la cual es un síndrome metabólico complejo y multifactorial caracterizado por una pérdida irreversible de peso a expensas de la masa muscular (acompañada o no de masa grasa) que lleva a un deterioro funcional progresivo, asociado con una disminución de la tolerancia al tratamiento oncológico y una disminución de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente (6-8). Su prevalencia se estima entre 80 y 90 % en la enfermedad avanzada (9-12), y es causa de muerte en el 18 % de los pacientes (13).

La terapia nutricional es un elemento importante en el cuidado paliativo oncológico, cuyos objetivos se enmarcan en preservar el peso y la composición corporal, prevenir el fallecimiento secundario a la desnutrición, controlar los síntomas digestivos,

promover la cicatrización de heridas, disminuir el riesgo de infección y mejorar la calidad de vida del paciente (14). Por ende, la detección temprana de la desnutrición permite establecer estrategias de intervención nutricional para realizar un adecuado uso de los recursos y aportar las medidas de apoyo de acuerdo con el pronóstico de vida del paciente.

En Colombia es escasa la información que relaciona el estado nutricional en cuidados paliativos con los pacientes con cáncer. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue describir los cambios del estado nutricional y su impacto sobre la supervivencia en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica en cuidado paliativo, tratados en el Instituto de Cancerología de las Américas AUNA (Medellín, Colombia). El reporte de la investigación siguió los lineamientos para la publicación de estudios observacionales STROBE (15).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional con diseño descriptivo de una cohorte retrospectiva de 475 pacientes pertenecientes a un programa ambulatorio de cuidados paliativos del Instituto de Cancerología Las Américas AUNA de la ciudad de Medellín (Colombia). En este programa, los pacientes son evaluados bajo un esquema de atención multimodal por un grupo de trabajo conformado por medicina paliativa, enfermería, fisioterapia, nutrición, psicología y trabajo social.

La fuente de información para el estudio fue la historia clínica electrónica de la institución. Los datos se recolectaron entre el 1 de febrero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018. Todos los pacientes fueron seguidos a un año, a partir de la primera consulta por nutrición. Se incluyeron pacientes que fueron evaluados presencialmente por el servicio de nutrición al menos dos veces durante el periodo de seguimiento, que presentaran enfermedad oncológica en estadio IV con un índice de Karnofsky ≤ 70 y con un pronóstico de supervivencia < 6 meses, el cual fue definido por Medicina Paliativa de acuerdo con el análisis de pruebas clínicas y de laboratorio. Se excluyeron los pacientes con edad inferior a 18 años e información antropométrica incompleta en la historia clínica.

Se registraron datos clínicos de cada uno de los pacientes como la edad en años, el sexo, el diagnóstico oncológico primario según CIE-10 y el índice de Karnofsky. Todas las medidas antropométricas fueron tomadas directamente del paciente por uno de los investigadores (MIG) siguiendo las técnicas y conceptos unificados por la Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE) (16). La talla se tomó en centímetros (sensibilidad 0,1 cm) empleando un estadiómetro portátil (Seca 213). El peso actual se obtuvo en kilogramos (sensibilidad de 100 g) utilizando una báscula electrónica de piso (Seca 813). El peso usual en kilogramos fue reportado por el paciente o cuidador en la consulta. La pérdida de peso en los últimos 6 meses se calculó como la diferencia entre el peso usual y el peso actual, y su resultado se dividió por el peso usual, expresado en porcentaje, y se clasificó como significativo si la pérdida era $< 10\%$ y grave si era $\geq 10\%$ (17).

Como medidas aproximadas del componente graso se evaluó el espesor del pliegue cutáneo del tríceps, que se midió en milímetros (sensibilidad de 1 mm) con un adipómetro (*SlimGuide*) y se clasificó según los estándares para la evaluación nutricional FELANPE (16). Los perímetros de brazo (PB) y pantorrilla (PP) se obtuvieron en centímetros (sensibilidad de 0,1 cm) con una cinta métrica (Seca 201), tomando el PB en los menores de 65 años y el PP en los mayores de 65 años. Para tener una apreciación del componente muscular, se estimó el área muscular del brazo corregida (AMBc) de acuerdo con las ecuaciones propuestas por Frisancho (18), cuyo resultado se comparó con los valores de referencia publicados por el mismo autor, teniendo en cuenta la ubicación de los percentiles muy bajo ($p \leq 5$), bajo (entre $p > 5$ y $p < 15$), adecuado (entre $p \geq 15$ y $p < 85$) y alto ($p \geq 85$); esta únicamente se aplicó a los individuos menores de 65 años. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el cociente entre el peso en kilogramos y la talla expresada en metros al cuadrado, y su clasificación para la población de entre 18 y 64 años se realizó conforme a lo sugerido por FELANPE (16); para los adultos mayores (≥ 65 años) se utilizaron los puntos de corte sugeridos por SENPE (19).

El diagnóstico del estado nutricional fue realizado por el mismo profesional en nutrición y dietética con experiencia en nutrición clínica, de acuerdo a los lineamientos de consenso de GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) (20). Para el diagnóstico de desnutrición proteico-calórica se requirieron un criterio fenotípico (pérdida de peso, bajo IMC o reducción de la masa muscular) y un criterio etiológico (reducción de la ingesta o en la asimilación de alimentos o presencia de inflamación). El grado de compromiso de la desnutrición (moderado o severo) se estableció teniendo en cuenta la severidad del criterio fenotípico.

Para conocer la prevalencia de la precaquexia, la caquexia y la caquexia refractaria en esta población se utilizó el consenso internacional sobre clasificación de la caquexia por cáncer (21,22), el cual define la precaquexia como una pérdida de peso menor o igual al 5 % con anorexia y alteraciones metabólicas; la caquexia como una pérdida de peso no intencional $> 5\%$ en los últimos seis meses, un IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$ con pérdida de peso no

intencional menor al 2 %, o un índice de masa musculoesquelética apendicular menor de $7,26 \text{ kg/m}^2$ en los hombres o $< 5,45 \text{ kg/m}^2$ en las mujeres con cualquier grado de pérdida de peso mayor al 2 %. Para efectos de este estudio, la clasificación de la caquexia se realizó mediante la identificación de una pérdida de peso no intencional $> 5\%$ en los últimos seis meses, un IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$ más una pérdida de peso en curso $> 2\%$, o sarcopenia más pérdida de peso $> 2\%$. Para identificar la sarcopenia se empleó la circunferencia muscular del brazo, cuyo puntaje de corte para hombres es $< 32 \text{ cm}^2$ y para mujeres $< 18 \text{ cm}^2$. La caquexia refractaria se definió como cualquier grado de caquexia con una enfermedad oncológica avanzada sin tratamiento curativo, baja funcionalidad según el índice de Karnofsky y una expectativa de vida menor a 3 meses.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Independiente del Instituto de Cancerología Las Américas AUNA y se condujo cumpliendo las normas nacionales e internacionales de ética de la investigación biomédica. Se siguieron los procedimientos establecidos por la institución para acceder a los datos de las historias clínicas, en especial la confidencialidad, la privacidad de los pacientes, el respeto por su intimidad y el consentimiento expreso para suministrar información.

La descripción estadística de las características clínicas y nutricionales de los pacientes se realizó mediante la distribución de frecuencias o el análisis de medidas de tendencia central, según la naturaleza de las variables. Para establecer asociaciones entre la clasificación de la caquexia según algunas características clínicas y nutricionales, y el estado nutricional de acuerdo con el índice de Karnofsky, se realizó un análisis bivariado mediante la prueba del chi cuadrado de Pearson. Los cambios antropométricos se analizaron mediante el contraste de diferencias entre medias con la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para declarar la asociación estadística. La supervivencia global se definió como el intervalo de tiempo comprendido entre la fecha de la primera consulta nutricional hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron el evento fueron censurados en la última consulta nutricional realizada en el mes de diciembre de 2018. Se consultó la base de datos de la Registraduría Nacional del Estado Civil para conocer el estado vital de los pacientes a 31 de diciembre de 2018. La estimación de la función de supervivencia se realizó a 1 año mediante el método de Kaplan-Meier, para lo cual se reportó la mediana con su intervalo de confianza al 95 %. El análisis de la información se ejecutó con el programa Stata (*STATA Texas Corp*) versión 12®.

RESULTADOS

Del total de pacientes evaluados ($n = 475$) durante el año de seguimiento se incluyeron y analizaron 256 que cumplían los criterios de elegibilidad. De estos, el 59 % ($n = 151$) eran mujeres. La media de la edad fue de 62 años (Tabla I). La mediana de asistencia a la consulta de nutrición por parte de los pacientes fue de 3 consultas (rango intercuartílico: 2,5 a 5).

Tabla I. Características clínicas de un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018

Categoría	
Edad (años) media (DE)	62 (15,6)
Min-max (años)	19 - 97
Categoría	n (%)
<i>Sexo</i>	
Femenino	151 (59)
Masculino	105 (41)
<i>Tipo de cáncer primario</i>	
Mama	53 (20,7)
Colorrectal	29 (11,3)
Pulmón	25 (9,7)
Gástrico	21 (8,2)
Sistema nervioso central	20 (7,8)
Páncreas	20 (7,8)
Cabeza y cuello	18 (7,0)
Próstata	18 (7,0)
Renal	6 (2,3)
Hepático	1 (0,4)
Otro	45 (17,6)*
<i>Índice de Karnofsky (IK)</i>	
70	125 (48,8)
60	112 (43,8)
50	19 (7,4)

DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo. *Cánceres de vejiga, tiroides, hígado y vías biliares, neoplasias hematológicas, melanoma y primario oculto.

El 84,0 % de los pacientes al inicio del seguimiento presentaron desnutrición proteico- calórica (Tabla II), con un aumento de 3 puntos porcentuales al finalizar el seguimiento, observado especialmente en los pacientes con un grado de compromiso severo. Hubo una disminución en la proporción de pacientes clasificados sin desnutrición (-3,0 %).

Con respecto al IMC, se identificó que el 59 % de los pacientes se encontraban clasificados en la categoría "adecuado" (Tabla III). Al finalizar el seguimiento se evidenció un aumento de la proporción de pacientes con IMC delgado (+7,6 %, $p = 0,04$) y una disminución en los grupos de pacientes clasificados con exceso de peso (sobrepeso: -3,6 %, $p = 0,24$; y obesidad: -2,6 %, $p = 0,17$).

Al inicio del seguimiento, el 92,1 % de los pacientes presentaban una pérdida de peso significativa o grave, la cual continuó siendo alta al final del seguimiento (94 %). Sin embargo, se observó una reducción en la clasificación de la pérdida de peso significativa (-8,4 %, $p = 0,03$) y un aumento (+10,3 %, $p = 0,02$) en la clasificación de la pérdida de peso grave con respecto al inicio del seguimiento (Tabla III).

Tabla II. Cambios observados en la frecuencia y severidad del estado nutricional en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018 (n = 256)

Diagnóstico nutricional y severidad	Inicio del seguimiento n (%)	Final del seguimiento n (%)	Valor p
Desnutrición proteico calórica	215 (84,0)	224 (87,0)	0,335
Moderada	83 (38,6)	81 (36,2)	0,603
Severa	132 (61,4)	143 (63,8)	0,603
Sin desnutrición	41 (16,0)	32 (13,0)	0,335

En relación con los marcadores antropométricos relacionados con la evaluación indirecta de la composición corporal, el área muscular del brazo presentó modificaciones entre las categorías de clasificación, sin cambios drásticos en las proporciones de estas. Con respecto al contenido de masa grasa evaluado por el grosor del pliegue del tríceps, este presentó una tendencia a la disminución que fue más marcada en la categoría normal (-9,8 %, $p = 0,01$) (Tabla III).

Al comparar la clasificación del estado nutricional por IMC con el diagnóstico nutricional realizado mediante el consenso GLIM en la evaluación basal de los pacientes, se observan diferencias en dos de tres categorías de IMC. Se evidenció la presencia de algún grado de desnutrición proteico-calórica, incluso en los pacientes con algún grado de exceso de peso según el IMC (53,8 %). Llama la atención que el 92,7 % de los pacientes clasificados con un IMC adecuado (OMS: 18,5 a 24 kg/m²; SENPE (adultos mayores): 22 a 29,9 kg/m²) presentan algún grado de desnutrición, en especial una deficiencia moderada (Fig. 1).

Las pérdidas de peso significativas y graves se presentaron en todas las categorías de IMC. La pérdida de peso grave fue más alta en el grupo de pacientes clasificados con un IMC adecuado (Fig. 2).

En 203 de 256 pacientes con enfermedad oncológica bajo cuidado paliativo (79,3 %) se identificó caquexia, con mayor frecuencia en las mujeres (57,5 %). Las principales enfermedades oncológicas diagnosticadas que estaban relacionadas con la caquexia tumoral fueron el cáncer de mama, colorrectal, de pulmón y gástrico (Tabla IV).

En el 51,2 % de los pacientes con una clasificación de Karnofsky entre 50 y 60, es decir, que requieren una ayuda importante para satisfacer algunas de sus necesidades diarias, se evidenció una mayor pérdida de peso (68 %) y algún grado de desnutrición proteico-calórica (67 %) al momento del diagnóstico.

Al final del seguimiento, 162 pacientes (63,3 %) del grupo habían fallecido, 21 (8,2 %) pacientes fueron dados de alta para retomar el tratamiento oncológico y el resto permanecieron en el seguimiento del programa.

Tabla III. Cambios en los marcadores antropométricos evaluados en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018

Categoría	Inicio del seguimiento n (%)	Final del seguimiento n (%)	Valor p
<i>Índice de masa corporal (IMC) (n = 256)</i>			
Delgado	40 (15,6)	58 (23,2)	0,04
Adecuado	151 (59,0)	144 (57,6)	0,53
Sobrepeso	48 (18,8)	38 (15,2)	0,24
Obesidad	17 (6,6)	10 (4,0)	0,17
<i>Pérdida de peso (n = 254)</i>			
Grave	147 (57,9)	172 (68,2)	0,02
Significativa	87 (34,2)	65 (25,8)	0,03
Estable	20 (7,9)	15 (6,0)	0,38
<i>Pliegue cutáneo del tríceps (PCT) (n = 256)</i>			
Normal	118 (46,1)	91 (36,3)	0,01
Déficit leve	32 (12,5)	28 (11,2)	0,58
Déficit moderado	27 (10,5)	34 (13,5)	0,34
Déficit severo	79 (30,9)	98 (39,0)	0,08
<i>Área muscular del brazo (AMB) (n = 151)</i>			
Baja	90 (65,2)	95 (69,3)	0,55
Promedio	43 (31,2)	35 (25,6)	0,29
Alta	5 (3,6)	7 (5,1)	0,56
<i>Caquexia (n = 256)</i>			
Caquexia	203 (79,3)	199 (77,7)	0,659
Sin caquexia	53 (20,7)	57 (22,3)	
<i>Precaquexia (n = 256)</i>			
Precaquexia	63 (24,6)	40 (15,6)	0,01
Sin precaquexia	193 (75,4)	216 (84,4)	
<i>Caquexia refractaria (n = 256)</i>			
Caquexia refractaria	19 (7,4)	27 (10,6)	0,205
Sin caquexia refractaria	237 (92,6)	229 (89,4)	

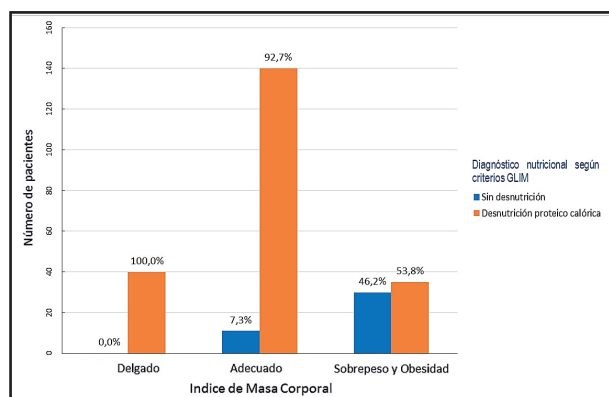


Figura 1.

Distribución del índice de masa corporal según diagnóstico nutricional en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018.

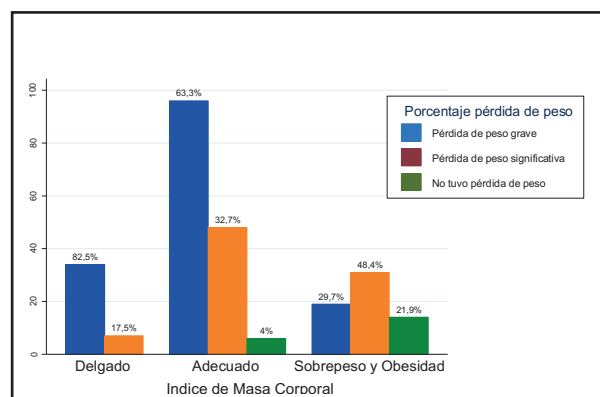


Figura 2.

Distribución del índice de masa corporal según el porcentaje de pérdida de peso en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018.

Tabla IV. Frecuencia de caquexia en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018

Tipo de cáncer	Caquexia	
	n	%
Mama	35	17,2
Colorrectal	26	12,8
Pulmón	23	11,3
Gástrico	20	9,9
Páncreas	18	8,9
Cabeza y cuello	14	6,9
SNC	13	6,4
Renal	4	2,0
Hepático	1	0,5
Otros	49	24,1
Total	203	100

La mediana de tiempo de seguimiento para la evaluación de la supervivencia fue de 4,4 meses (rango entre 2,5 y 7,4 meses). La supervivencia global a 1 año fue del 60 % (IC 95 %: 53-66). En la tabla V se describen las medianas de supervivencia según las categorías de índice de masa corporal, pérdida de peso, presencia o no de desnutrición y caquexia. Los pacientes con IMC delgado con algún grado de desnutrición o caquexia refractaria tuvieron menos probabilidades de supervivencia.

La función de supervivencia de los pacientes con enfermedad oncológica según las categorías de IMC y los grados de severidad de la pérdida de peso no presentaron diferencias entre los grupos (prueba del rango logarítmico, $\chi^2 = 2,68$, $p = 0,260$ y $0,95$, $p = 0,620$, respectivamente) (Fig. 3). Cuando se evaluó la supervivencia según la presencia o no de algún grado de desnutrición proteico-calórica, no se observaron diferencias significativas según la prueba del rango logarítmico ($\chi^2 = 0,31$, $p = 0,580$), siendo el comportamiento similar cuando se estratifica la función de supervivencia según el grado de compromiso de la desnutrición. En el caso de los pacientes con presencia de precaquexia, caquexia o caquexia refractaria se observó una leve diferencia en la probabilidad de supervivencia en el grupo de pacientes con caquexia refractaria, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 2,17$, $p = 0,340$).

Tabla V. Medianas de supervivencia en meses según las categorías de índice de masa corporal, pérdida de peso, presencia o no de desnutrición y caquexia en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018

Categoría	Mediana (meses)	Intervalo de confianza 95 %
<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>		
Delgado	4,1	2,8 a 5,4
Adecuado	5,8	4,6 a 7,6
Sobrepeso y obesidad	5,9	4,4 a 7,6
<i>Pérdida de peso</i>		
Grave	5,6	4,5 a 7,0
Significativa	5,4	4,5 a 8,3
Sin pérdida	5,3	2,3 a 10,4
<i>Caquexia</i>		
Precaquexia	5,4	3,7 a 9,0
Caquexia	5,5	4,6 a 7,0
Refractaria	5,0	2,3 a 7,6
<i>Diagnóstico de desnutrición según criterios GLIM</i>		
Desnutrición proteico calórica	5,2	4,6 a 7,6
Sin desnutrición	6,3	3,4 a 6,3
<i>Grado de severidad de la desnutrición proteico calórica</i>		
Severa	5,1	4,1 a 7,2
Moderada	5,4	4,6 a 7,3
No aplicable	6,3	3,4 a 8,3
<i>Caquexia</i>		
Caquexia	5,4	4,6 a 7,6
Sin caquexia	5,9	3,7 a 6,3

(Continúa en página siguiente)

Tabla V (Cont.). Medianas de supervivencia en meses según las categorías de índice de masa corporal, pérdida de peso, presencia o no de desnutrición y caquexia en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018

Categoría	Mediana (meses)	Intervalo de confianza 95 %
<i>Precaquexia</i>		
Precaquexia	5,4	3,7 a 6,3
Sin precaquexia	5,4	4,6 a 7,6
<i>Caquexia refractaria</i>		
Caquexia refractaria	5,0	2,7 a 3,4
Sin caquexia refractaria	5,4	4,6 a 8,1

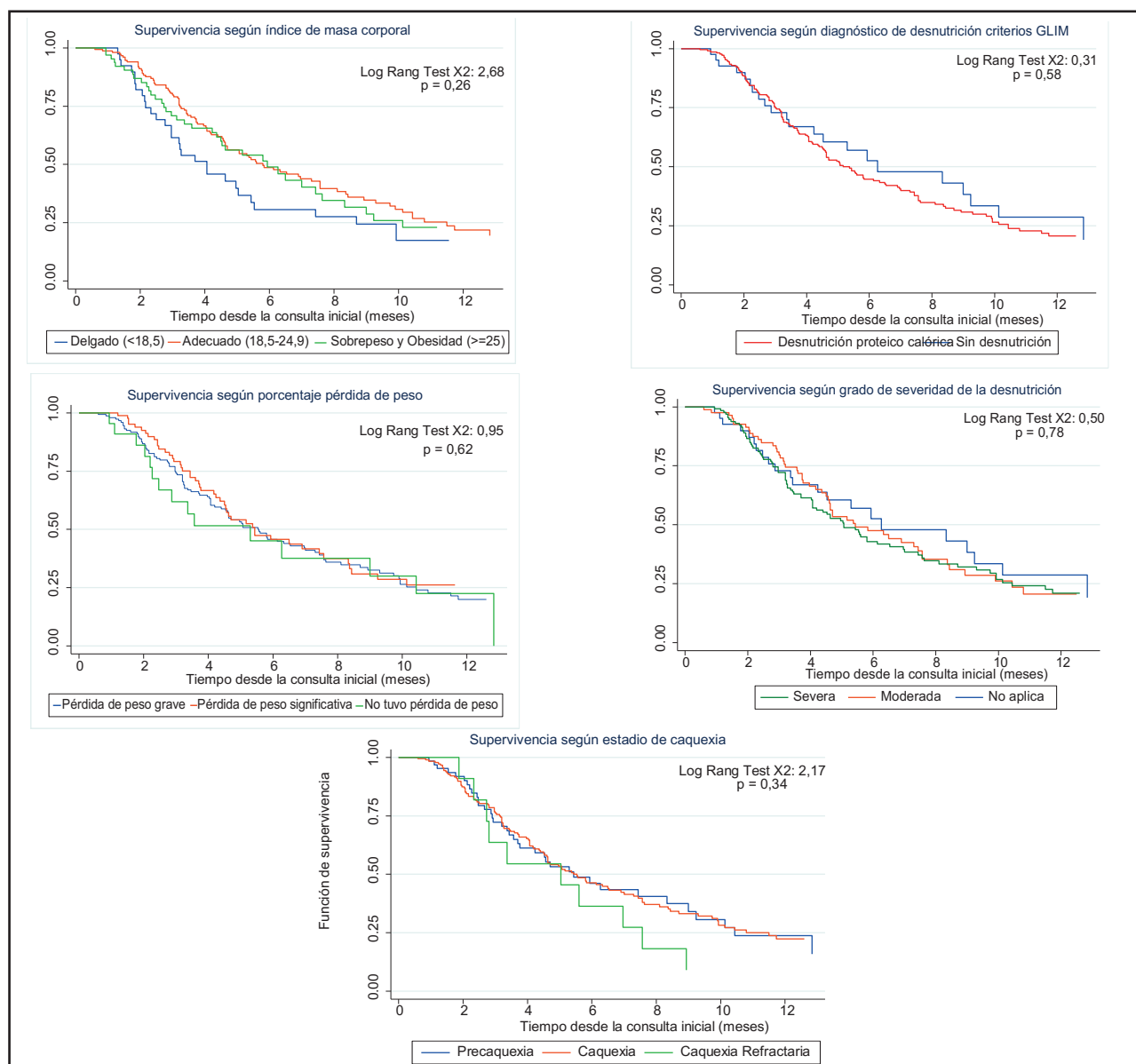


Figura 3.

Función de supervivencia global según índice de masa corporal, porcentaje de pérdida de peso, tipo de desnutrición, severidad de la desnutrición y estadios de caquexia en un grupo de pacientes con enfermedad oncológica que se encuentran en cuidado paliativo: 2017-2018.

DISCUSIÓN

Según el conocimiento de los autores, este es el primer estudio desarrollado en Colombia que describe las características antropométricas y cambios en el estado nutricional durante el seguimiento de un gran grupo de pacientes con cáncer en cuidado paliativo, así como su asociación con la probabilidad de supervivencia evaluada a un año.

Este estudio identificó que la edad, la frecuencia del diagnóstico en mujeres y la prevalencia según los tipos de cáncer más frecuentes son similares a las estadísticas reportadas por la Organización Panamericana de la Salud (3). Adicional a lo anterior, se ha descrito que los estadios avanzados de la enfermedad neoplásica se asocian con una mayor prevalencia de desnutrición (23), situación similar a la identificada en este estudio. La mayoría de los pacientes iniciaron con un estado nutricional deficiente y esta proporción aumentó al final del seguimiento. Esto probablemente se debió a una redistribución entre los grupos, por lo que es posible que quienes se clasificaban como eutróficos desarrollaran desnutrición proteico-calórica de compromiso moderado y severo. Esta observación se relaciona con la aparición o evolución hacia la caquexia tumoral (24-26). La prevalencia de la caquexia se incrementa del 50 % a más del 80 % en las etapas avanzadas o terminales (27), proporción similar a la evidenciada en este estudio. La caquexia se relaciona con la diseminación de la enfermedad y el desgaste metabólico en los pacientes con cáncer de mama o colorrectal, y se presenta con mayor frecuencia en los tumores esófago-gástricos, pancreáticos y pulmonares, y es menos común en los pacientes con enfermedad hematológica (9).

La mayoría de los pacientes de este estudio tuvieron un IMC adecuado. Este es un indicador ampliamente utilizado por los médicos oncólogos para la clasificación nutricional de los pacientes, dada su rapidez en el cálculo y la facilidad en la interpretación; sin embargo, este está limitado por la presencia de edemas y/o ascitis, además del encamamiento del paciente (28), por lo cual, en ciertas condiciones, su resultado no es tan fiable. Al comparar el IMC y el diagnóstico del estado nutricional según los criterios GLIM, se evidenció que la mayoría de los pacientes clasificados con un IMC adecuado presentaban una pérdida de peso significativa o grave y algún grado de desnutrición proteico-calórica, incluso cuando eran clasificados como con sobrepeso u obesidad según el IMC. Esta observación indica que existen grandes diferencias entre la clasificación del IMC y la generada por la evaluación y diagnóstico del estado nutricional integral, lo cual puede conducir a una mala clasificación y, por ende, a la ausencia de una intervención nutricional oportuna en los pacientes considerados con un estado nutricional adecuado por el IMC. Por lo anterior, se insiste a los profesionales de la salud que realizan el manejo médico de pacientes con cáncer en cualquiera de sus estadios a que estos sean remitidos y evaluados por un profesional en nutrición y dietética, con el fin de analizar en conjunto la información relacionada con la alimentación y la nutrición, para efectuar un diagnóstico y un tratamiento nutricional acertados que contribuyan a mejorar la condición de salud y bienestar del paciente (29,30).

Adicionalmente, se evidenció una alta proporción de pérdida de peso significativa y grave, independientemente de la categoría del IMC. Se ha sugerido que este marcador puede ser más apropiado que el IMC en el momento de la evaluación nutricional (28,31). Asimismo, la pérdida de peso mayor al 10 % en 6 meses o al 5 % en un mes se considera grave y se ha identificado como un indicador más sensible que el IMC para predecir la supervivencia a un año (31,32). Asimismo, se asocia significativamente con el deterioro de los factores físicos, psicológicos y sociales, así como de la calidad de vida del paciente oncológico paliativo (33). Por tanto, se sugiere priorizar el porcentaje de pérdida de peso como un componente importante dentro de la evaluación nutricional integral.

Respecto a la composición corporal evaluada de forma indirecta a través de la antropometría del brazo y/o el perímetro de la pantorrilla, se identificó una mayor pérdida de peso a expensas de la masa grasa, comportamiento contrario a lo descrito en el síndrome de caquexia tumoral, en donde se observa una mayor pérdida de masa muscular. La fisiopatología de este síndrome se caracteriza por un balance proteico y energético negativo, debido a una combinación variable de ingesta reducida y metabolismo alterado de los sustratos energéticos (26,34). A su vez, se evidenció que la masa libre de grasa no presentó cambios ni clínicos, ni estadísticos significativos. Probablemente, esta situación se debió a la implementación y el resultado de la intervención multimodal que se lleva cabo en el programa donde se trata a los pacientes, que busca entre otros fines mejorar la funcionalidad del paciente a través de la terapia física y minimizar el desbalance entre el gasto energético y la ingesta mediante el control de los síntomas clínicos.

Por otro lado, la supervivencia de los pacientes con cáncer depende de su estadio clínico, el tipo y la intención del tratamiento oncológico, y el estado nutricional. Se ha demostrado que los pacientes con desnutrición moderada o severa presentan menores tasas de supervivencia global e incrementan la toxicidad de los tratamientos (35). Los valores de IMC por debajo de 25 kg/m² y la presencia de sarcopenia se relacionan con una menor supervivencia (36), al igual que la pérdida de peso severa (37). En el mismo sentido, la caquexia tumoral como máxima expresión de desnutrición en el paciente oncológico implica una menor respuesta a la terapia oncológica y una disminución de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente (33). Este estudio encontró que los pacientes con IMC bajo, presencia de caquexia refractaria y desnutrición proteico-calórica severa presentan una mediana de supervivencia más corta. Según el Instituto Nacional de Cáncer y la Sociedad Americana de Cáncer, la muerte de 1 de cada 3 pacientes con cáncer está relacionada con el estado nutricional (38).

Existe complementariedad entre el tratamiento nutricional y el oncológico. A mejor estado nutricional de los pacientes, mejor tolerancia de los distintos esquemas de manejo (39-41). Es claro que la terapia médica nutricional por sí sola no prolonga la vida del paciente oncológico; sin embargo, la intervención nutricional temprana dentro de un entorno de trabajo multidisciplinario puede habilitar y empoderar al paciente en el ámbito del cuidado

paliativo para que mejore su fuerza física y pueda cumplir sus objetivos finales de vida, morir con dignidad y conservar el control sobre su proceso de enfermedad y de alimentación (33).

Como limitantes del estudio, se identifica que no se describieron los métodos bioquímicos y dietéticos analizados de forma integral para realizar el diagnóstico del estado nutricional. Tampoco se evaluó el tipo, ni la duración de las diferentes intervenciones nutricionales, ni se especificó la fase de alimentación en la que se encontraba cada paciente, sea para cubrir requerimientos o solo de confort.

CONCLUSIÓN

El paciente en cuidado paliativo presenta mayor vulnerabilidad al desarrollo y agudización de la desnutrición calórico-proteica debido a la extensión de la enfermedad, los síntomas clínicos y la fragilidad, lo que conlleva una menor probabilidad de supervivencia. Esta afirmación está soportada por los hallazgos de este estudio, en el que se identificó que una evaluación nutricional temprana y objetiva, realizada por un profesional experto en nutrición y dietética que realiza un diagnóstico nutricional integral de indicadores directos del estado nutricional, puede impactar positivamente en la composición corporal y en la supervivencia global del paciente oncológico en cuidado paliativo. Además, este estudio permite sustentar que un solo marcador, como lo es el IMC, no es suficiente para interpretar el estado nutricional en esta población, resaltando la necesidad de investigaciones futuras que promuevan la generación de estrategias para consolidar la identificación, el diagnóstico y la implementación de intervenciones oportunas, eficaces, apropiadas y articuladas que impacten sobre la funcionabilidad, la calidad de vida y la mortalidad por causa de la desnutrición, mejorando así la probabilidad de supervivencia en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Pastrana T, Wenk R, Eisenchlas J, Monti C, Rocafort J, Centeno C. Atlas de cuidados paliativos en Latinoamérica. Primera. Houston: IAHC Press; 2012. 351 p.
- Organización Mundial de la Salud. Cuidados paliativos [Internet] [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
- Mitchell C. OPS/OMS | La OMS describe los pasos para salvar 7 millones de vidas amenazadas por el cáncer [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization; 2020 [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15708:who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer&Itemid=1926&lang=es
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017. p. 135.
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Anuario estadístico 2017. Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2020.
- Siff T, Parajuli P, Razzaque MS, Atfi A. Cancer-Mediated Muscle Cachexia: Etiology and Clinical Management. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32(6):382-402. DOI: 10.1016/j.tem.2021.03.007
- Bland KA, Harrison M, Zopf EM, Sousa MS, Currow DC, Ely M, et al. Quality of Life and Symptom Burden Improve in Patients Attending a Multidisciplinary Clinical Service for Cancer Cachexia: A Retrospective Observational Review. *J Pain Symptom Manage* 2021;62(3):e164-76. DOI: 10.1016/j.jpainsym-man.2021.02.034
- Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejedo-Sánchez M, Duarte E, et al. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients* 2021;13(3):761. DOI: 10.3390/nu13030761
- Vagnildhaug OM, Balstad TR, Almberg SS, Brunelli C, Knudsen AK, Kaasa S, et al. A cross-sectional study examining the prevalence of cachexia and areas of unmet need in patients with cancer. *Support Care Cancer Off J Multinat Assoc Support Care Cancer* 2018;26(6):1871-80. DOI: 10.1007/s00520-017-4022-z
- White R, Weekes CE, Grant R, Baldwin C, Ahmed H. Determining the prevalence and severity of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer and its relationship with chemotherapy outcomes. *Support Care Cancer Off J Multinat Assoc Support Care Cancer* 2020;28(9):4373-80. DOI: 10.1007/s00520-019-05259-1
- Kwon M, Kim RB, Roh J-L, Lee S-W, Kim S-B, Choi S-H, et al. Prevalence and clinical significance of cancer cachexia based on time from treatment in advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2017;39(4):716-23. DOI: 10.1002/hed.24672
- Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, Celaya-Perez S, Araujo K, Garcia de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES(R) study. *Support Care Cancer Off J Multinat Assoc Support Care Cancer*. 2016;24(1):429-35. DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7
- Pamoukdjian F, Laurent M, Martinez-Tapia C, Rolland Y, Paillaud E, Canoui-Poitine F. Frailty Parameters, Morbidity and Mortality in Older Adults with Cancer: A Structural Equation Modelling Approach Based on the Fried Phenotype. *J Clin Med* 2020;9(6). DOI: 10.3390/jcm9061826
- Cotogni P, Stragliotto S, Ossola M, Collo A, Riso S, On Behalf Of The Inter-society Italian Working Group For Nutritional Support In Cancer null. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. *Nutrients*. 2021;13(2). DOI: 10.3390/nu13020306
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):W163-94. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1
- Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo. Evaluación del estado nutricional en pacientes hospitalizado: revisión y unificación de conceptos. 2009. p. 57.
- Benoist S, Brouquet A. Nutritional assessment and screening for malnutrition. *J Visc Surg*. 2015;152:S3-7. DOI: 10.1016/S1878-7886(15)30003-5
- Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. The University of Michigan Press; 1990. p. 189.
- Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Valoración nutricional en el anciano: Recomendaciones prácticas de los expertos en geriatría y nutrición. Galénitas-Nigra Trea; 2007.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1002/jcsm.12383
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, Betancourt A, Serpe R, Busquets S. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2(2):87-93. DOI: 10.1007/s13539-011-0027-5
- Allende-Pérez S, Pérez-Camargo DA, Itá Urbalejo-Ceniceros V, Ochoa-Carrillo FJ. Evaluación del estado de nutrición en pacientes con cáncer avanzado, referidos a cuidados paliativos del Instituto Nacional de Cancerología, México. *Gac Mex Oncol* 2013;12(4):223-8.
- Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4(1-18):17105. DOI: 10.1038/nrdp.2017.105
- Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2005;98(11):779-88. DOI: 10.1093/qjmed/hci127
- da Fonseca GWP, Farkas J, Dora E, von Haehling S, Lainscak M. Cancer Cachexia and Related Metabolic Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2020;21(7). DOI: 10.3390/ijms21072321
- von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5(4):261-3. DOI: 10.1007/s13539-014-0164-8

28. Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R, Schippers C, et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med* 2012;70(8):365-9.
29. Uster A, Ruehlin M, Mey S, Gisi D, Knols R, Imoberdorf R, et al. Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: A randomized controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2018;37(4):1202-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.05.027
30. Ester M, Culos-Reed SN, Abdul-Razzak A, Daun JT, Duchek D, Francis G, et al. Feasibility of a multimodal exercise, nutrition, and palliative care intervention in advanced lung cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):159. DOI: 10.1186/s12885-021-07872-y
31. Vagnildhaug OM, Blum D, Wilcock A, Fayes P, Strasser F, Baracos VE, et al. The applicability of a weight loss grading system in cancer cachexia: a longitudinal analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(5):789-97. DOI: 10.1002/jcsm.12220
32. Morel H, Raynard B, d'Arlhac M, Hauss P-A, Lecuyer E, Oliviero G, et al. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2018;126:55-63. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.005
33. Acreman S. Nutrition in palliative care. *Br J Community Nurs* 2009;14(10):427-8, 430-1. DOI: 10.12968/bjcn.2009.14.10.44494
34. Fearon KC, Borland W, Preston T, Tisdale MJ, Shenkin A, Calman KC. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr* 1988;47(1):42-8. DOI: 10.1093/ajcn/47.1.42
35. Karabulut S, Dogan I, Usul Afsar C, Karabulut M, Karaman S, Ferhatoglu F, et al. Does nutritional status affect treatment tolerability, response and survival in metastatic colorectal cancer patients? Results of a prospective multicenter study. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2021; 27(6):1357-63. DOI: 10.1177/1078155220959427
36. Parsons HA, Baracos VE, Dhillon N, Hong DS, Kurzrock R. Body composition, symptoms, and survival in advanced cancer patients referred to a phase I service. *PLoS One* 2012;7(1):e29330. DOI: 10.1371/journal.pone.0029330
37. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006;21(3):10-6.
38. Molina Villaverde R. El paciente oncológico del siglo XXI: maridaje terapéutico Nutrición-Oncología. *Nutr Hosp* 2016;33(Supl 1):174. DOI: 10.20960/nh.174
39. Torbahn G, Strauss T, Sieber CC, Kiesswetter E, Volkert D. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA)® as potential prognostic factor for health and treatment outcomes in patients with cancer - a systematic review. *BMC Cancer* 2020;20(1):594. DOI: 10.1186/s12885-020-07052-4
40. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology* 2011;81(5-6):395-402. DOI: 10.1159/000335478
41. Karabulut S, Dogan I, Usul Afsar C, Karabulut M, Ak N, Duran A, et al. Does nutritional status affect treatment tolerability, chemotherapy response and survival in metastatic gastric cancer patients? Results of a prospective multicenter study in Turkey. *J Oncol Pharm Pract* 2022;28(1):127-34. DOI: 10.1177/1078155220987291



Trabajo Original

Valoración nutricional

The feasibility of anthropometric measurements for evaluation of abdominal obesity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional study *La viabilidad de las mediciones antropométricas para la evaluación de la obesidad abdominal en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante: un estudio transversal*

Ozlem Persil-Ozkan¹, Egemen Cebeci², Yonca Sevim³, Yildiray Savas⁴, Savas Ozturk⁵, Muhittin Tayfur⁶

¹Department of Nutrition and Dietetics. School of Health Sciences. Istanbul Arel University. Istanbul, Turkey. ²Department of Nephrology. Haseki Training and Research Hospital. Istanbul, Turkey. ³Department of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. Bahcesehir University. Istanbul, Turkey. ⁴Department of Radiology. Haseki Training and Research Hospital. Istanbul, Turkey. ⁵Department of Nephrology. School of Medicine. Istanbul University. Istanbul, Turkey. ⁶Department of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. Bolu Abant Izzet Baysal University. Bolu, Turkey

Abstract

Introduction: total kidney volume (TKV) increases in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), which perturbs anthropometric measurements.

Objectives: the primary objectives were to investigate the accuracy of waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR) for determining abdominal obesity in patients with ADPKD by comparison with magnetic resonance images. The secondary objectives were to investigate the associations of energy/macronutrient intake with WC and WHR.

Methods: sixty patients with ADPKD were recruited from a nephrology outpatient clinic in this cross-sectional study. Main outcome measures were: TKV, total subcutaneous fat (TSF), total intraperitoneal fat (TIF), WC, WHR, body mass index (BMI), skinfold thickness (SFT), and energy/macronutrient intake.

Results: mean age was 48.6 ± 11.3 years, 38 of 60 were women, median TKV was 1486 (IQR, 981-2847) mL. The patients classed as obese by the BMI had higher WC, TSF, TIF, and SFT than did non-obese; however, WHR was similar in obese and non-obese men. In the all-patients group, the WHR of obese and non-obese patients were also similar. TKV was positively correlated with WC and WHR in women, but not in men. In the multivariate analysis, TKV was an independent factor affecting WC and WHR in women. Dietary fat intake was similar in groups with and without abdominal obesity according to WC and WHR.

Conclusions: in women with ADPKD, WC and WHR may not be accurate anthropometric measurements for evaluation of abdominal obesity; however, they may be associated with TKV.

Keywords:

Autosomal dominant polycystic kidney disease. Abdominal obesity. Waist to hip ratio. Waist circumference. Renal nutrition.

Received: 28/11/2021 • Accepted: 19/01/2022

Source of funding: no financial support was received for this study. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements: we thank all the contributing patients.

Author contributions: writing original draft: Ozlem Persil-Ozkan; conceptualization, formal analysis, data analysis/interpretation: Ozlem Persil-Ozkan, Egemen Cebeci; investigation and methodology: Ozlem Persil-Ozkan, Egemen Cebeci, Yonca Sevim, Yildiray Savas; project administration, review & editing: Savas Ozturk, Muhittin Tayfur. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision, and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved. All authors agreed to the final version of the manuscript submitted for publication.

Ethical approval: the study was approved by the ethics committee of a Haseki Training and Research Hospital. Research registration: 112; registered 16 April 2014.

Conflicts of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

Persil-Ozkan O, Cebeci E, Sevim Y, Savas Y, Ozturk S, Tayfur M. The feasibility of anthropometric measurements for evaluation of abdominal obesity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional study. *Nutr Hosp* 2022;39(4):824-834

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03976>

Correspondence:

Ozlem Persil-Ozkan. Department of Nutrition and Dietetics. Istanbul Arel University Faculty of Health Sciences. Merkez Efendi Mahallesi. Eski Londra Asfaltı Cd. No 1/3. 34010 Cevizlibağ – Zeytinburnu, Istanbul, Turkey
e-mail: ozlempersil@yahoo.com

Resumen

Introducción: el volumen total del riñón (TKV) crece en los pacientes con enfermedad poliquística autosómica dominante del riñón (ADPKD), la cual perturba las mediciones antropométricas.

Objetivos: los principales objetivos eran investigar la precisión de la circunferencia de la cintura (WC) y del cociente cintura-cadera (WHR) para determinar la obesidad abdominal en pacientes con ADPKD en comparación con imágenes de resonancia magnética. Los objetivos secundarios eran investigar las asociaciones entre consumo de energía/macronutrientes y WC y WHR.

Métodos: sesenta pacientes con ADPKD fueron reclutados por una clínica ambulatoria de nefrología en este estudio transversal. Las medidas resultantes principales fueron: TKV, grasa subcutánea total (TSF), grasa intraperitoneal total (TIF), WC, WHR, índice de masa corporal (BMI), espesor del pliegue cutáneo (SFT) y consumo de energía/macronutrientes.

Resultados: la edad media era de $48,6 \pm 11,3$ años, 38 de 60 eran mujeres, la media de TKV era 1486 (IQR: 981-2847) mL. Los pacientes clasificados como obesos por el BMI tenían niveles más altos de WC, TSF, TIF and SFT que los no obesos; sin embargo, el WHR era similar en los hombres obesos y no obesos. En el grupo de todos los pacientes, el WHR de obesos y no obesos era también similar. El TKV se correlacionó positivamente con la WC y el WHR en las mujeres pero no en los hombres. En el análisis multivariado, el TKV era un factor independiente que afectaba a la WC y el WHR en las mujeres. La ingesta de grasas en la dieta era similar en los grupos con y sin obesidad abdominal de acuerdo con la WC y el WHR.

Conclusiones: en las mujeres con ADPKD, la WC y el WHR quizá no son las medidas antropométricas más apropiadas para evaluar la obesidad abdominal; sin embargo, quizá esté relacionada con el TKV.

Palabras clave:

Enfermedad poliquística autosómica dominante del riñón. Obesidad abdominal. Cociente cintura-cadera. Circunferencia de la cintura. Nutrición renal.

INTRODUCTION

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an inherited and systemic disease characterized by bilateral kidney cysts which progressively cause nephron loss and end-stage renal disease (1). The normal parenchyma is replaced by numerous fluid-filled cysts (2), and the total kidney volume (TKV) becomes enlarged bilaterally (3). The enlarged kidneys take up more space in the abdomen and cause abdominal distension. An increased prevalence of obesity in patients with ADPKD has been shown in some studies (4-8). A recent study of kidney transplant patients with ADPKD found overweight and obesity ratios of 31.4 % and 24.3 %, respectively (9). In addition, the rate of kidney transplantation in patients with ADPKD is high, and body mass index (BMI) is an important factor for the exclusion or inclusion criteria of transplantation (10). Obesity increases the risk of kidney disease in the general population and negatively affects the progression of kidney disease in patients with kidney-related diseases (11). It is also an independent risk factor for the development and progression of chronic kidney disease (CKD) (12) and end-stage renal disease (13,14). Obesity is one of the risk factors for rapid ADPKD progression (15-17) and has been associated with an increase in TKV and a decline in glomerular filtration rate (8).

Kidney patients should be routinely evaluated with anthropometric measurements to determine the degree of obesity (18). Examples of such measurements are BMI and the triceps, biceps, subscapular, and suprailiac skinfold thicknesses (SFT). Waist circumference (WC) and waist to hip ratio (WHR) are used to determine abdominal obesity (i.e., visceral fat) (19). Skinfold thickness evaluates subcutaneous fat and is not sensitive to changes in visceral fat (20). BMI is affected by variable factors such as muscle mass, sex, ethnicity, age, and health status. It has been reported that SFT, WHR, and multifrequency bioelectrical impedance analysis are superior to BMI in measuring body fat in patients with CKD (21). However, previous studies on patients with ADPKD reported that WHR and WC may be affected by the presence of enlarged kidneys and unfortunately, ADPKD is associated

with abdominal obesity (22,23). The study hypothesis was that WC and WHR, which are used in the evaluation of obesity in the general population, are not correct evaluation methods in patients with ADPKD due to the presence of bilaterally enlarged kidneys.

The primary objectives of this study were to investigate the accuracy of WC and WHR in the evaluation of abdominal obesity in patients with ADPKD by comparisons with MRI data, and the secondary objectives were to investigate the associations of energy and macronutrient intake with WC and WHR.

METHODS

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

This was a cross-sectional cohort study conducted at a nephrology outpatient clinic from April to July 2014. An offer to participate was extended to a total of 312 patients consecutively diagnosed with ADPKD at the clinic between April and July of 2014. Sixty adult patients accepted to participate in the study and were included. ADPKD was diagnosed from family history and imaging methods according to Ravine criteria. Patients were followed up at the same center. The cohort was used for the doctoral thesis entitled "The relationship between anthropometric measurements and diet & renal functions on patients with autosomal dominant polycystic kidney disease" (24).

Patients who were pregnant, had chronic liver or lung disease, hyperthyroidism, active infection, malignancy, malnutrition, or used drugs that could affect cyst volume (tolvaptan, rapamycin, lithium, etc.), or were receiving renal replacement therapy were excluded.

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the ethics committee of the hospital (research registration: 112), and conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines. After being fully informed

about the study, participants voluntarily signed a consent form prior to study start.

DATA COLLECTION AND PROCEDURES

Patient age, sex, duration of qualifying ADPKD diagnosis, presence of comorbidities (diabetes *mellitus*, hypertension, ischemic heart disease) were collected through face-to-face interviews.

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

All measurements were performed by the same trained researcher. Measurements were made three times and the mean value was calculated. Height was measured to the nearest 0.5 cm using a stadiometer. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using an electronic scale. This measurement was repeated twice, and the mean value was calculated. BMI (kg/m^2) was calculated as weight (kg) divided by the squared height (m^2). The participants were divided into two groups, non-obese ($\text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) and obese ($\text{BMI} \geq 30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$) according to the World Health Organization (WHO) BMI-based classification (25).

To measure the hip circumference, the researcher stood beside the patient, and the measurement was made with a non-elastic measure under the crista iliaca and at the widest portion of the hip. To measure the waist circumference, the midpoint between the lowest rib and the *crista iliaca* was marked and the circumference was measured at this height with a non-elastic measuring tape. WC and WHR measurements were repeated twice, and the mean values were calculated. The patients were divided into two groups with $\text{WC} < 88 \text{ cm}$ versus $\geq 88 \text{ cm}$ for women, and $\text{WC} < 102 \text{ cm}$ versus $\geq 102 \text{ cm}$ for men, according to the WHO WC-based classification method. WHR was calculated by the formula, $\text{WHR} = (\text{waist circumference, cm})/(\text{hip circumference, cm})$. The patients were divided in two groups with $\text{WHR} < 0.85$ versus ≥ 0.85 for women and $\text{WHR} < 0.90$ versus ≥ 0.90 for men according to the WHO WHR-based classification method (26).

When measuring the upper middle arm circumference (UMAC), the arm was bent 90° at the elbow, the midpoint between the acromial protrusion on the shoulder and the olecranon protrusion on the elbow was marked, and the circumference was measured with a measuring tape. Triceps, biceps, subscapular, and suprailiac SFT were measured with a Holtain skinfold caliper. When measuring the triceps SFT, the patients stood upright, the left arm was bent 90° at the elbow, the midpoint between the acromion and olecranon protrusions was marked, the arm was released, the layer was held with the left index finger and thumb, and the measurement was made at the marked place with a caliper. Biceps and triceps SFT were measured by placing a mark on the cubital fossa in the anterior part of the middle arm. To measure the subscapular SFT, the inferior corner of the left scapula bone was marked and the layer was held at an angle of 45° to the spinal cord. Suprailiac SFT was measured by placing a marker on the midaxillary line 2 cm above the iliac bone (27).

BIOCHEMICAL PARAMETERS

Complete blood count was analyzed by a Sysmex XT 1800i device (ROCHE-2011, Kobe, Japan) and biochemical parameters (glucose, urea, uric acid, creatinine, C-reactive protein, prealbumin, albumin, total protein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density cholesterol, triglycerides, sodium, potassium, calcium, phosphorus, and ferritin) were analyzed by a COBAS 8000 device (ROCHE-2007, Tokyo, Japan) the morning after an overnight fast.

Urine protein and creatinine levels were analyzed in fresh mid-stream urine collected in the morning on the first outpatient visit. The protein to creatinine ratio in urine specimens was measured by dividing urine protein by urine creatinine, both measured in the same concentration units.

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Creatinine Equation published by The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (28).

The equation is:

$$\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] _ 1.159 [\text{if black}]$$

Scr (standardized serum creatinine) = mg/dL (to convert to mmol/L , multiply by 0.0884).

eGFR (estimated glomerular filtration rate) = $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$; Scr = standardized serum creatinine (mg/dL); $\kappa = 0.7$ if female or 0.9 if male, $\alpha = -0.329$ if female or -0.411 if male, min = the minimum of Scr/κ or 1 ; max = the maximum of Scr/κ or 1 ; age = years.

CALCULATION OF KIDNEY VOLUME AND TOTAL SUBCUTANEOUS AND INTRAPERITONEAL ADIPOSE TISSUE FROM MRI DATA

MRI scans were acquired with a gradient strength of 48 mT on a 1.5-T ACHIEVA NOVA MRI system (Philips, The Netherlands). The imaging protocols were: 16-channel XL-TORSO body coil, 4-mm slice thickness, T2, T1, and fat-suppressed T2, and continuous sections in the transverse and frontal planes over the entire abdominal region. Images were processed with an Extended MR Workstation (4.2.3.2) and an Extended Brilliance Workspace workstation (3,2,1,2; Philips) running on CT viewer workstations. Post-processing was performed with Hounsfield-intensity tissue separation and the manual staining method. The volumes of bilateral polycystic kidneys were calculated in cm^3 (mL). Total subcutaneous and intraperitoneal adipose tissue volumes were calculated from fat areas in slices between the xiphoid process and pubis, passing through the L2-3 and L4-5 intervertebral discs, respectively. Abdominal slices from the xiphoid process to the pubis were included in the calculation of total subcutaneous fat tissue. The workstation software separated the adipose tissue from other tissues by making use of the Hounsfield difference of the adipose tissue, whose boundaries were determined by the auto-

matic painting program. The measured tissue amount is given in cm^3 . Since the density of fat and water are very similar, they were directly converted to liters (L). For the determination of intra-peritoneal adipose tissue, solid organs and intestinal structures were manually traced and removed, to ensure that only fat remained.

EVALUATION OF DIETARY INTAKE

Food consumption records for three days (two weekdays and one weekend day) were collected to determine the dietary intakes of the patients. Initially, patients trained with a dietitian on how to self-record food consumption using supporting materials such as photographs and replicas of various foods. After training, dietary intakes were recorded by the participants for 3 days, and the records were collected by a dietitian.

All dietary analyses were performed by a dietitian. Daily intakes of energy and macronutrients were calculated from the diet record data using the nutrition information system Ebispro for Windows, Turkish Version 2010 (BeBiS 7.2), which contains composition data on food and drink from the U.S. Department of Agriculture, the Diyeturk Nutrient Database, and the German Food Code and Nutrient Database (29). Standardized recipes and values were used when the dietary records were ambiguous (30). When a food was unavailable from a dietary database, a new food was added to the software based on the composition data on the food package.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed with the IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 package (31). Categorical variables

were given in numbers and percentages, and numerical variables were given as mean $\pm$ standard deviation if homogeneous and as median (interquartile range: 25 %-75 %) if nonhomogeneous. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate the distributions. When the participants were grouped according to the BMI-based WHO classification, a Mann-Whitney U-test was used for parametric data and a chi-square test was used for non-parametric data. The relationships between the variables were investigated using Pearson's correlation test. Linear regression analysis was used for multivariate analysis of data related to the WC and WHC measures in women and men. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

This study was performed on 60 adult patients with ADPKD; 38 (63.3 %) were women and 25 (41.6 %) were obese. The numbers of patients in CKD stages 1, 2, 3, 4, and 5 were: 14 (23.3 %), 13 (21.7 %), 16 (26.7 %), 12 (20 %), and 5 (8.3 %), respectively.

Table I shows the general characteristics of the patients, broken down by the BMI-based classification of obese versus non-obese. The diabetes *mellitus* ratio was higher in the obese group than in the non-obese group. Age, sex, duration of qualifying ADPKD diagnosis, hypertension ratio, and ischemic heart disease ratio were similar in the two groups.

Clinical characteristics such as laboratory findings, kidney function, and TKV are shown in table II. C-reactive protein was higher in the obese group ($p = 0.001$). Kidney functions, TKV, and laboratory findings were similar in the two groups. Table III shows anthropometric measurements of patients according to BMI.

Table I. General characteristics of the patients according to their body mass index

Characteristics (Mean $\pm$ SD)/(Median [Q1-Q3])	All patients (n = 60)	BMI < 30 kg/m ² (n = 35)	BMI $\geq$ 30 kg/m ² (n = 25)	p-value
Age (years)	48.6 $\pm$ 11.3	46.8 $\pm$ 12.7	51.2 $\pm$ 8.4	0.06
Female sex, n/N (%)	38/60 (63.3)	19/35 (54.2)	19/25 (76)	0.08
Duration of ADPKD (months)	101 (46-180)	96 (17-132)	120 (67-180)	0.116
Height (kg)	76.5 $\pm$ 15.5	67.4 $\pm$ 12.2	89.2 $\pm$ 9.5	< 0.001
Weight (cm)	164 $\pm$ 9	164 $\pm$ 9	163 $\pm$ 8	0.658
BMI (kg/m ²)	28.4 $\pm$ 5.6	24.8 $\pm$ 3.6	33.5 $\pm$ 3.6	< 0.001
Coexisting disorders, n/N (%)				
Diabetes <i>mellitus</i>	4/60 (6.7)	0/35 (0)	4/25 (16)	0.026
Hypertension	43/60 (71.7)	22/35 (62.8)	21/25 (84)	0.089
Ischemic heart disease	6/60 (10)	2/35 (5.7)	4/25 (16)	0.223

BMI: body mass index; ADPKD: autosomal dominant polycystic kidney disease. p-value was obtained from the Mann-Whitney U-test for parametric data, and the Chi-square test for non-parametric data.

Table II. Clinical characteristics of the patients according to their body mass index

Clinical findings (Mean $\pm$ SD)/(Median [1-Q3])	All patients (n = 60)	BMI < 30 kg/m ² (n = 35)	BMI $\geq$ 30 kg/m ² (n = 25)	p-value
Glucose (mg/dL)	95.2 $\pm$ 11.7	93.7 $\pm$ 10.4	97.2 $\pm$ 13.3	0.217
Urea (mg/dL)	46 (34-76)	48 (38-78)	46 (32-74)	0.626
Uric asit (mg/dL)	6.1 $\pm$ 1.6	6.0 $\pm$ 1.7	6.3 $\pm$ 1.6	0.341
Creatinine (mg/dL)	1.35 (0.86-2.35)	1.43 (0.86-2.63)	1.13 (0.95-2.49)	0.922
Hemoglobin (g/dL)	12.8 $\pm$ 1.7	13.1 $\pm$ 1.6	12.5 $\pm$ 1.7	0.170
CRP (mg/dL)	2.5 (1.0-7.8)	2.0 (0.7-5.3)	6.2 (2.5-12.7)	0.001
Prealbumin (mg/dL)	25.0 $\pm$ 4.7	24.9 $\pm$ 3.7	25.4 $\pm$ 6.0	0.975
Albumin (g/dL)	4.2 $\pm$ 0.2	4.3 $\pm$ 0.2	4.2 $\pm$ 0.3	0.394
Total protein (g/dL)	7.3 $\pm$ 0.5	7.3 $\pm$ 0.6	7.5 $\pm$ 0.4	0.179
AST (U/L)	19.9 $\pm$ 5.6	20.1 $\pm$ 4.6	19.7 $\pm$ 6.9	0.222
ALT (U/L)	14.1 $\pm$ 4.4	14.4 $\pm$ 4.2	13.7 $\pm$ 4.8	0.264
Total cholesterol (mg/dL)	201 $\pm$ 45	198 $\pm$ 39	204 $\pm$ 52	0.500
LDL-C (mg/dL)	126 $\pm$ 36	124 $\pm$ 32	128 $\pm$ 42	0.534
HDL-C (mg/dL)	46 $\pm$ 10	48 $\pm$ 10	45 $\pm$ 11	0.495
Triglycerides (mg/dL)	140 $\pm$ 67	129 $\pm$ 65	157 $\pm$ 68	0.08
Sodium (mEq/L)	140 $\pm$ 2	140 $\pm$ 2	140 $\pm$ 3	0.618
Potassium (mmol/L)	4.6 $\pm$ 0.5	4.6 $\pm$ 0.5	4.6 $\pm$ 0.4	0.916
Calcium (mg/dL)	9.4 $\pm$ 0.5	9.4 $\pm$ 0.5	9.5 $\pm$ 0.5	0.684
Phosphorus (mg/dL)	3.5 (3.1-3.9)	3.5 (3.1-3.9)	3.6 (3.0-3.9)	0.970
Ferritin (ng/mL)	37 (18-70)	50 (21-79)	32 (15-50)	0.092
eGFR (mL/dk/1.73 m ²)	53 (22-88)	49 (24-112)	57 (20-82)	0.642
Proteinuria (mg/g)	0.22 (0.13-0.51)	0.25 (0.13-0.59)	0.20 (0.15-0.32)	0.397
Total kidney volume (mL)	1486 (981-2847)	1345 (829-2986)	1824 (1029-2540)	0.637

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. p-value was obtained from the Mann-Whitney U-test for parametric data, and the Chi-square test for non-parametric data.

Table III. Anthropometric characteristic of the patients according to their body mass index

Anthropometric measurements (Mean $\pm$ SD)/(Median [Q1-Q3])	All patients (n = 60)	BMI < 30 kg/m ² (n = 35)	BMI $\geq$ 30 kg/m ² (n = 25)	p-value
Waist circumference (cm)				
All	97 $\pm$ 13	90 $\pm$ 11	107 $\pm$ 10	< 0.001 [†]
Female	96 $\pm$ 14	86 $\pm$ 10	106 $\pm$ 11	< 0.001 [†]
Male	98 $\pm$ 12	94 $\pm$ 11	109 $\pm$ 4	0.002 [†]

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Anthropometric characteristic of the patients according to their body mass index

Anthropometric measurements (Mean $\pm$ SD)/(Median [Q1-Q3])	All patients (n = 60)	BMI < 30 kg/m ² (n = 35)	BMI $\geq$ 30 kg/m ² (n = 25)	p-value
<i>Waist to hip ratio</i>				
All	0.92 $\pm$ 0.09	0.90 $\pm$ 0.09	0.95 $\pm$ 0.11	0.113
Female	0.88 $\pm$ 0.08	0.85 $\pm$ 0.07	0.91 $\pm$ 0.08	0.034*
Male	0.98 $\pm$ 0.09	0.95 $\pm$ 0.07	1.05 $\pm$ 0.11	0.055
<i>Total subcutaneous fat (L)</i>				
All	8.2 (4.8-13.1)	5.4 (3.5-8.8)	12.9 (10.2-18.0)	< 0.001 [‡]
Female	11.3 (7.1-16.0)	7.7 (5.1-12.4)	14.1 (11.0-18.7)	0.001 [‡]
Male	5.0 (3.2-8.8)	4.1 (2.5-6.2)	10.4 (7.5-11.6)	0.006 [‡]
<i>Total intraperitoneal fat (L)</i>				
All	3.0 (1.8-4.7)	1.9 (1.3-3.0)	4.3 (3.5-5.5)	< 0.001 [‡]
Female	3.0 (1.8-4.1)	1.9 (1.1-2.4)	4.0 (3.2-5.0)	< 0.001 [‡]
Male	3.4 (1.6-5.9)	1.9 (1.4-4.7)	5.9 (4.4-6.1)	0.021*
UMAC (cm)	31.9 $\pm$ 4.5	29.1 $\pm$ 3.4	35.9 $\pm$ 2.6	< 0.001 [‡]
Triceps SFT (mm)	20.5 $\pm$ 8.5	16.6 $\pm$ 7.3	25.9 $\pm$ 7.2	< 0.001 [‡]
Biceps SFT (mm)	10.6 $\pm$ 5.5	8.2 $\pm$ 4.4	14.0 $\pm$ 5.1	< 0.001 [‡]
Subscapular SFT (mm)	21.5 $\pm$ 8.8	17.0 $\pm$ 7.5	27.9 $\pm$ 6.3	< 0.001 [‡]
Suprailiac SFT (mm)	16.7 $\pm$ 8.6	13.0 $\pm$ 7.1	22.1 $\pm$ 7.7	< 0.001 [‡]

BMI: body mass index; UMAC: upper middle arm circumference; SFT: skinfold thickness. *p-value < 0.05; [‡]p-value < 0.01, ^{‡‡}p-value < 0.001, obtained from the Mann-Whitney U-test for parametric data, and the Chi-square test for non-parametric data.

Women and men in the obese group had higher WC, TSF, TIF, UMAC, and triceps, biceps, subscapular, and suprailiac SFT values when compared with the non-obese group. However, WHR in obese versus non-obese men was similar. Women in the obese group had higher WHRs than those in the non-obese group

(p = 0.034). In the all-patients group, the WHRs of obese and non-obese patients were similar.

Table IV shows daily energy and macronutrient intakes stratified by the BMI, WC, and WHR classifications. Although the percentage of dietary fat in obese patients was higher than non-

Table IV. Daily energy and macronutrient intakes calculated through the 3-day food records according to body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio classifications in patients

Characteristic (Mean $\pm$ SD)	Energy (kcal/kg)	Protein (g/kg)	Protein (%)	Carbohydrates (%)	Fat (%)
All patients (n = 60)	25.5 $\pm$ 9.3	0.87 $\pm$ 0.32	14 $\pm$ 3	49 $\pm$ 7	36 $\pm$ 6
<i>Body mass index (kg/m²)</i>					
< 30 (n = 35)	29.3 $\pm$ 9.0	0.9 $\pm$ 0.3	14 $\pm$ 2	51 $\pm$ 7	34 $\pm$ 7
$\geq$ 30 (n = 25)	20.3 $\pm$ 6.8	0.7 $\pm$ 0.2	15 $\pm$ 3	46 $\pm$ 6	39 $\pm$ 5
p-value	< 0.001 [‡]	< 0.001 [‡]	0.450	0.008 [‡]	0.017*
<i>Waist circumference (cm)</i>					
Normal (n = 22)	31.6 $\pm$ 9.3	1.0 $\pm$ 0.3	14 $\pm$ 2	51 $\pm$ 7	35 $\pm$ 7
High (n = 38)	22.0 $\pm$ 7.4	0.7 $\pm$ 0.23	14 $\pm$ 3	48 $\pm$ 7	37 $\pm$ 6
p-value	< 0.001 [‡]	< 0.001 [‡]	0.871	0.208	0.285
<i>Waist to hip ratio</i>					
Normal (n = 17)	29.8 $\pm$ 9.5	1.0 $\pm$ 0.3	15 $\pm$ 2	49 $\pm$ 7	36 $\pm$ 6
High (n = 43)	23.8 $\pm$ 8.7	0.8 $\pm$ 0.3	14 $\pm$ 3	49 $\pm$ 7	36 $\pm$ 6
p-value	0.022*	0.003 [‡]	0.452	0.915	0.837

*p-value < 0.05, [‡]p-value < 0.01, ^{‡‡}p-value < 0.001, obtained from the Mann-Whitney U-test for parametric data, and the Chi-square test for non-parametric data.

obese patients, the dietary fat percentages of groups with and without abdominal obesity according to WC and WHR were similar ($p = 0.017$, 0.285 , and 0.837 , respectively). The percentage of dietary fat was positively correlated with TSF and BMI, and there was no correlation between dietary fat and either WHR or WC. Pearson's correlation analysis of the anthropometric measurements, kidney function, total kidney volume, and daily intakes of energy and macronutrients are given in table V. WHR was negatively correlated with eGFR and positively correlated with age, TKV, UMAC, biceps, triceps, subscapular, and suprailiac SFT in all patient groups. WC was negatively correlated with eGFR and positively correlated with TIF, TSF, and BMI in all patient groups. TKV was positively correlated in all patients only with WHR. There was no correlation between TKV and other anthropometric measurements such as BMI, TIF, or TSF. While TKV was positively correlated with WC and WHR in women, no such correlation was observed in men (Fig. 1).

Table VI shows the results of the multivariate analysis of the independent parameters affecting WC and WHR stratified by sex. In the linear regression analysis, BMI, TKV, and UMAC were factors affecting WC in women; BMI, TKV, biceps and UMAC were factors affecting WHR in women. Age was the only factor affecting WHR in men. Age and UMAC were factors affecting WC in men.

DISCUSSION

In this single-center, cross-sectional study the accuracy of WC and WHR for the evaluation of obesity in adult patients with ADPKD was investigated. The WHR values of obese versus non-obese men were found to be similar. Total kidney volume was positively correlated with WC and WHR in women. In the multivariate analysis, TKV was an independent factor affecting WC and WHR in women. With age, the number of cysts in patients with ADPKD increases and TKV becomes enlarged bilaterally (3). Enlarged kidneys take up more space in the abdomen and cause abdominal distension. Therefore, while WC and WHR can be used to determine abdominal obesity in the general population, they may not be the accurate for evaluation of obesity in patients with ADPKD. It has been reported that SFT, WHR, and multifrequency bioelectrical impedance analysis are superior to BMI for measuring body fat in patients with CKD (21). The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS; 2011) reported that WC alone reflects abdominal obesity, especially when applied with BMI in adults with CKD (32). Previous studies on patients with ADPKD reported that WHR and WC may be affected by the presence of enlarged kidneys, and that ADPKD is associated with abdominal obesity (22,23). In a study comparing ADPKD patients with control groups, WHR was found to be significantly higher, and WC was almost 3 cm greater in the ADPKD group (22). A six-year follow-up of that study found a significant increase in weight, BMI, and WC, and a significant decrease in eGFR in the ADPKD group. In addition, the follow-up study showed that the ADPKD group had higher rates of obesity when compared to the control group (23). Another previous study

suggested that overweight and obesity may have a significant impact on the progression of ADPKD. Obesity was associated with an increase in TKV and a decline in eGFR. The percentage increase in TKV was associated with increases in BMI (8). In the current study, 25 of 60 patients (41.6 %) were obese. Moreover, WHR was negatively correlated with eGFR and positively correlated with TKV in patients with ADPKD.

The acceptable macronutrient distribution ranges (AMDRs) were determined by the Institute of Medicine, which has developed AMDRs for macronutrients, carbohydrates, fat, and protein intake. Excessive consumption of macronutrients above the AMDR limit has the potential to increase the risk of chronic disease or cause inadequate intake of essential nutrients (33). In Turkey, the AMDRs were determined by the Ministry of Health. The AMDR for carbohydrates is 45-60 %, for fat is 20-35 %, and for protein is 10-20 % of energy intake for Turkish adults (34). In this study, when daily energy intake (kcal/day) was examined, neither the obese nor the non-obese group showed excessive values. The percentage of dietary energy from fat exceeded the AMDR in the all-patients group, but the carbohydrate and protein ratios were within the AMDR limits.

In the present study, obese patients had a significantly higher percentage of dietary energy from fat than did non-obese patients. The percentages of dietary energy from fat in the high-WC group and in the high-WHR group were similar to those in the normal-WC and normal-WHR groups. These results suggest that the percentage of dietary energy from fat may not be associated with high WC or high WHR. Similarly, in a previous study in which body fat and lean mass were measured with dual-energy X-ray absorptiometry and abdominal and hepatic fat were measured by computed tomography, the macronutrient content of the diet was not found to cause any changes in abdominal fat or hepatic fat (35).

The results of this study raise the question of which anthropometric measurements should be used to determine abdominal obesity in women with ADPKD. The results suggested that WC and WHR may not be an accurate anthropometric measurement for evaluating abdominal obesity in women with ADPKD, and that the percentage of dietary energy obtained from fat may be unrelated to either WHR or WC.

This study has several limitations. Our data are limited to a single center, and therefore may not be generalizable to other centers. Since this study is designed cross-sectionally, causal inferences cannot be made. Sample size was small, participants were Caucasian only, and there was no control group. Moreover, a three-day food consumption record may not be reflective of the usual intake. The strengths of our study include investigating the accuracy of WC and WHR measurements for the evaluation of obesity in ADPKD by comparisons with MRI data, SFT, and UMAC.

More research is needed to investigate optimal methods for evaluating obesity in patients with ADPKD. Future research should evaluate the accuracy of the anthropometric measurements used to determine obesity in patients with ADPKD in other cohorts, including cohorts representative of other races and geographical regions.

Table V. Correlation matrix between anthropometric measurements, kidney function, total kidney volume, total kidney volume, daily intakes of energy, and macronutrients in the patients

Variable	eGFR	TKV	TSF	TIF	BMI	Energy	Protein	CHO	Fat	WC	WHR	UMAC	Skinfold Thickness	Age	Subscapular	Suprailiac
eGFR	1												Biceps	Triceps		
TKV	-0.519 [†]	1														
TSF	-0.034	0.024	1													
TIF	-0.295 [*]	-0.097	0.348 [†]	1												
BMI	-0.249	0.132	0.721 [†]	0.607 [†]	1											
Energy	0.241	-0.046	-0.458 [†]	-0.513 [†]	-0.586 [†]	1										
Protein	-0.169	-0.076	-0.494 [†]	-0.460 [†]	-0.560 [†]	0.881 [†]	1									
CHO	0.003	0.032	-0.297 [*]	-0.211	-0.306 [*]	0.281 [*]	0.099	1								
Fat	0.071	-0.031	0.347 [†]	0.166	0.297 [*]	-0.230	-0.222	-0.925 [†]	1							
WC	-0.382 [†]	0.209	0.536 [†]	0.657 [†]	0.865 [†]	-0.581 [†]	-0.569 [†]	-0.101	0.096	1						
WHR	-0.450 [†]	0.275 [*]	0.115	0.483 [†]	0.386 [*]	-0.333 [*]	-0.309 [*]	0.121	-0.152	0.759 [†]	1					
UMAC	0.051	-0.024	0.648 [†]	0.339 [†]	0.651 [†]	-0.329 [*]	-0.376 [†]	-0.330 [*]	0.371 [†]	0.371 [†]	-0.077 [*]	1				
Biceps SFT	-0.021	-0.039	0.655 [†]	0.417 [†]	0.660 [†]	-0.421 [†]	-0.378 [†]	-0.374 [†]	0.344 [†]	0.438 [†]	0.032	0.878 [†]	1			
Triceps SFT	0.051	-0.024	0.648 [†]	0.339 [†]	0.651 [†]	-0.329 [*]	-0.376 [†]	-0.330 [†]	0.371 [†]	0.371 [*]	-0.077	0.725 [†]	0.878 [†]	1		
Subscapular SFT	-0.039	0.105	0.686 [†]	0.473 [†]	0.751 [†]	-0.479 [†]	0.499 [†]	-0.259 [*]	0.282 [*]	0.554 [†]	0.120	0.822 [†]	0.840 [†]	0.822 [†]	1	
Suprailiac SFT	-0.004	0.051	0.653 [†]	0.421 [†]	0.693 [†]	-0.443 [†]	0.488 [†]	-0.145	0.184	0.505 [†]	0.065	0.763 [†]	0.732 [†]	0.763 [†]	0.785 [†]	1
Age	-0.685 [†]	0.190	-0.039	0.452 [†]	0.233	-0.308 [*]	0.204	0.055	-0.14	0.433 [†]	0.566 [†]	-0.029	-0.011	-0.029	0.038	-0.013

eGFR: estimated glomerular filtration rate; TKV: total kidney volume (mL) from magnetic resonance images; TSF: total subcutaneous fat (L); TIF: total intraperitoneal fat (L); BMI: body mass index; CHO: carbohydrate; WC: waist circumference (cm); WHR: waist-to-hip ratio; UMAC: upper middle arm circumference (cm); SFT: skinfold thickness. p-values obtained from Pearson's test. *Correlation is significant at the 0.05 level; †Correlation is significant at the 0.01 level.

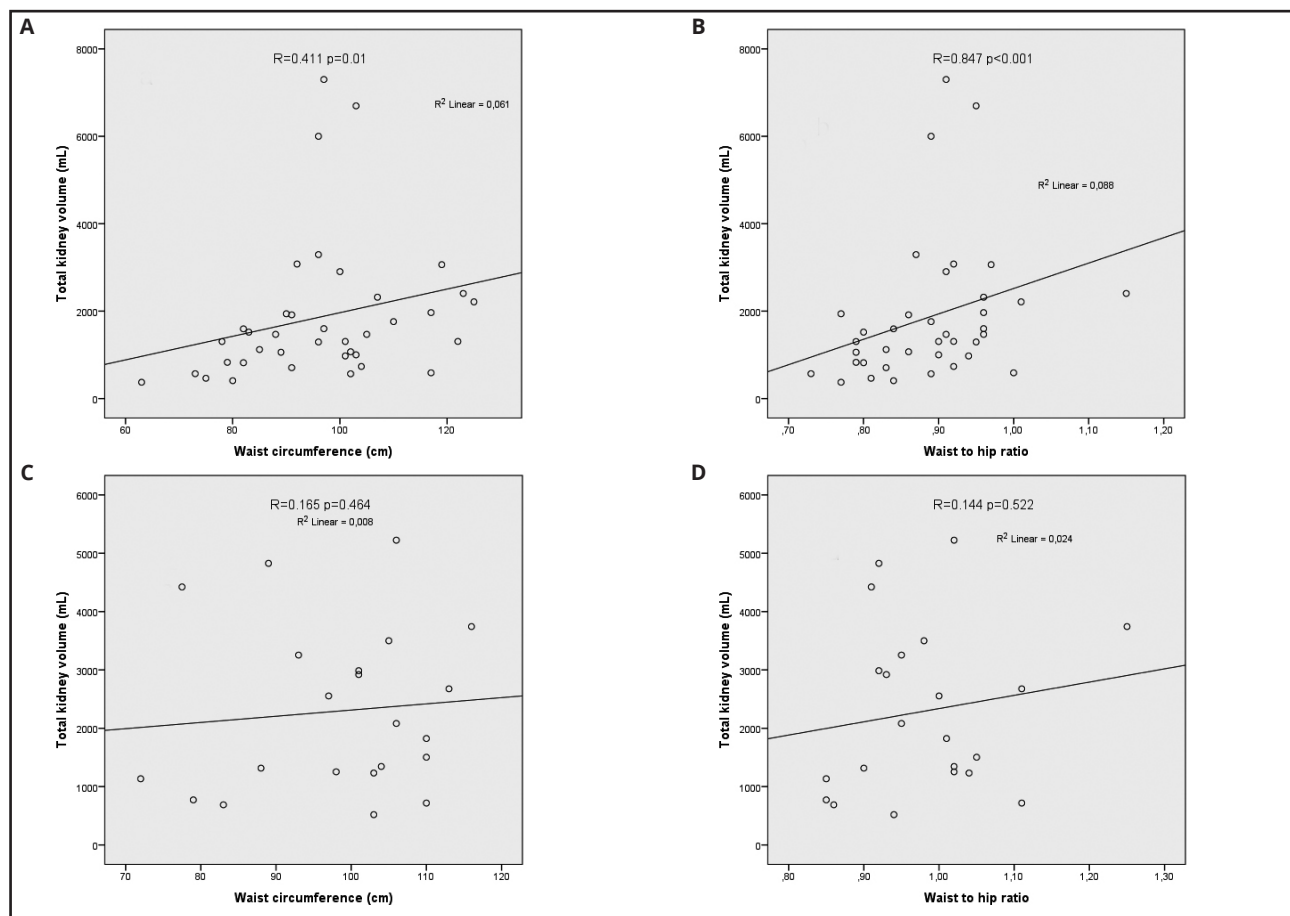


Figure 1.

Correlation analysis between waist circumference, waist-to-hip ratio and total kidney volume of the patients with autosomal dominant polycystic disease recruited to a cross-sectional study investigating the feasibility of anthropometric measurements for evaluation of abdominal obesity. A. Correlation analysis between waist circumference and total kidney volume of women. B. Correlation analysis between waist-to-hip ratio and total kidney volume of women. C. Correlation analysis between waist circumference and total kidney volume of men. D. Correlation analysis between waist-to-hip ratio and total kidney volume of men.

Table VI. The independent parameters related to waist circumference and waist-to-hip ratio in the patients

Parameters	Male			Female		
	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI
Linear regression analysis for waist circumference						
Age (years)	< 0.001 [†]	0.341	0.218-0.464	0.627	0.049	-0.157-0.256
Total kidney volume [Log (mL)]	0.256	2.645	-2.184-7.474	0.032*	7.234	0.670-13.799
Total subcutaneous fat (L)	0.895	0.040	-0.603-0.682	0.954	-0.013	-0.483-0.457
Body mass index (kg/m ²)	0.159	0.774	-0.349-1.897	< 0.001 [†]	3.666	2.544-4.787
UMAC (cm)	0.017*	1.996	0.419-3.572	0.003*	-2.515	-4.111-0.920
<i>Skinfold thickness</i>						
Biceps (mm)	0.549	-0.218	-0.989-0.552	0.067	0.696	-0.053-1.445
Subscapular (mm)	0.588	0.131	-0.382-0.644	0.246	-0.238	-0.650-0.173
Suprailiac (mm)	0.340	-0.180	-0.576-0.215	0.565	0.096	-0.242-0.435
Triceps (mm)	0.998	-0.001	-0.584-0.582	0.558	0.172	-0.421-0.765

(Continues on next page)

Table VI (Cont.). The independent parameters related to waist circumference and waist-to-hip ratio in the patients

Parameters	Male			Female		
	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI
Linear regression analysis for waist to hip ratio						
Age (years)	0.011*	0.004	0.001-0.007	0.373	0.001	-0.001-0.003
Total kidney volume [Log (mL)]	0.636	0.026	-0.091-0.142	0.013*	0.093	0.021-0.164
Total subcutaneous fat (L)	0.577	0.004	-0.011-0.020	0.983	-0.005	-0.005-0.005
Body mass index (kg/m ²)	0.731	0.004	-0.023-0.031	0.001*	0.022	0.010-0.034
UMAC (cm)	0.985	0.001	-0.038-0.038	0.003*	-0.028	-0.045-0.010
<i>Skinfold thickness</i>						
Biceps (mm)	0.794	-0.002	-0.021-0.016	0.018*	0.010	0.002-0.018
Subscapular (mm)	0.429	0.005	-0.008-0.017	0.116	-0.004	-0.008-0.001
Suprailiac (mm)	0.141	-0.007	-0.016-0.003	0.457	0.001	-0.002-0.005
Triceps (mm)	0.489	0.005	-0.009-0.019	0.537	0.002	-0.004-0.008

UMAC: upper middle arm circumference. *p-value < 0.05, †p-value < 0.001, obtained from the linear regression analysis for multivariate analysis.

CONCLUSIONS

In women with ADPKD, total kidney volume was positively correlated with waist circumference and waist-hip ratio, and an independent factor affecting waist circumference and waist-hip ratio. Therefore, WC and WHR may not be accurate anthropometric measurements for the evaluation of abdominal obesity in women with ADPKD.

REFERENCES

- Campbell KL, Rangan GK, Lopez-Vargas P, Tong A. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Diet and Lifestyle Management. *Semin Nephrol* 2015;35(6):572-81.e17. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.10.008
- Müller R-U, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease—state-of-the-art. *Clin Kidney J* 2018;11(suppl 1):i2-13. DOI: 10.1093/ckj/sfy103
- Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64(3):1035-45. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00185.x
- Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;63(2):678-85. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00776.x
- Helal I, McFann K, Reed B, Yan X-D, Schrier RW. Changing Referral Characteristics of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Med* 2013;126(9):832.e7-e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.12.018
- Fox CS. Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *JAMA* 2004;291(7):844. DOI: 10.1001/jama.291.7.844
- Freise J, Tavakol M, Gao Y, Klein O, Lee BK, Freise C, et al. The Effect of Enlarged Kidneys on Calculated Body Mass Index Categorization in Transplant Recipients With ADPKD. *Kidney Int Reports* 2019;4(4):606-9. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.01.003
- Nowak KL, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Torres VE, Chapman AB, et al. Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):571-8. DOI: 10.1681/ASN.2017070819
- Akoh JA. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol* 2015;4(4):468. DOI: 10.5527/wjn.v4.i4.468
- Pondrom S. The AJT Report: News and issues that affect organ and tissue transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(7):1663-4. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04186.x
- Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73(1):19-33. DOI: 10.1038/sj.ki.5002586
- Rüster C, Wolf G. The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Obesity-Related Renal Diseases. *Semin Nephrol* 2013;33(1):44-53. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.002
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144(1):21-8. DOI: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006
- de Boer IH, Katz R, Fried LF, Ix JH, Luchsinger J, Sarnak MJ, et al. Obesity and Change in Estimated GFR Among Older Adults. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1043-51. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.018
- Nobakht N, Hanna RM, Al-Baghdadi M, Ameen KM, Arman F, Nobakht E, et al. Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical Review. *Kidney Med* 2020;2(2):196-208. DOI: 10.1016/j.kxme.2019.11.009
- Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(10):2458-70. DOI: 10.1681/ASN.2018060590
- Rastogi A, Ameen KM, Al-Baghdadi M, Shaffer K, Nobakht N, Kamgar M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:1041-52. DOI: 10.2147/TCRM.S196244
- Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol* 2014;3(3):99-104. DOI: 10.12860/jnp.2014.19
- Sanchez FMR, Avesani CM, Kamimura MA, Lemos MM, Axelsson J, Vasselai P, et al. Waist Circumference and Visceral Fat in CKD: A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):66-73. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.02.004
- Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(1):8-14. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32831b9c5b
- Zoccali C, Torino C, Tripepiand G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: What is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(6):641-6. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328358a02b
- Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Byra E, Bińczak-Kuleta A, Ciechanowicz A, Ciechanowski K. Metabolic syndrome components in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;32(6):405-10. DOI: 10.1159/000260042
- Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Marchelek-Mysliwiec M, Bodnar M, Przysiecka S, Nowosiad-Magda M, et al. Evolution of metabolic syndrome

- components in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a six-year follow-up study. *Postepy Hig Med Dosw* 2019;73:598-607. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5605
24. Persil Ozkan O. The relationship between anthropometric measurements and diet & renal functions on patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. [doctoral thesis]. Ankara, Turkey: Başkent University Institute of Health Science, Nutrition and Dietetics; 2015.
 25. World Health Organisation Europe. Body mass index - BMI. [Accessed 22 July 2021]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
 26. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva; 2008 [accessed 22 July 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>.
 27. Reilly JJ, Wilson J, Durnin JVGA. Determination of body composition from skinfold thickness: A validation study. *Arch Dis Child* 1995;73(4):305-10. DOI: 10.1136/ad.73.4.305
 28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
 29. Ebispro for Windows [computer program]. Stuttgart, Germany; Turkish Version (BeBiS 7.2). Istanbul, Turkey: Pasifik Elektrik Elektronik Ltd. Şti; 2010.
 30. Kutluay Mirdol T. Standart Yemek Tarifeleri. 4th ed. Ankara: Hatiboğlu; 2011.
 31. IBM SPSS Statistics for Windows [computer program]. Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2011.
 32. Kramer H, Shoham D, McClure LA, Durazo-Arvizu R, Howard G, Judd S, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Am J Kidney Dis* 2011;58(2):177-85. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.390
 33. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2005. DOI: 10.17226/10490.
 34. T.R. Public Health Agency of Turkey Ministry of Health, Obesity, Diabetes and Metabolic Diseases Department. Turkey Nutrition Guide; 2015 [accessed 22 July 2021]. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf>.
 35. De Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: Results from the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(3):614-25. DOI: 10.3945/ajcn.111.026328



Trabajo Original

Valoración nutricional

A novel nomogram based on the nutritional risk screening 2002 score to predict survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization

Un nuevo nomograma basado en el puntaje de detección de riesgo nutricional 2002 para predecir la supervivencia en el carcinoma hepatocelular tratado con quimioembolización transarterial

Xinxin Chen

Nutrition Management Department. Xingtai People's Hospital. Xingtai, Hebei Province. People's Republic of China

Abstract

Objective: transarterial chemoembolization (TACE) is one of the common treatments for hepatocellular carcinoma (HCC). Predicting prognosis for HCC patients who received TACE is challenging because of huge differences in outcome. At present, the Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) is widely used to screen nutritional risk in hospitalized patients, which has been confirmed to be related to prognosis. Here, the objective of this research is to construct a prognostic nomogram using the NRS-2002 score for HCC patients receiving TACE.

Methods: we enrolled 359 HCC patients who received TACE at the Xingtai People's Hospital between January 2015 and December 2020. According to the preoperative NRS-2002 score, patients were divided into an NRS ≥ 3 group ($n = 190$; 52.9 %) and an NRS < 3 group ($n = 167$, 47.1 %). Meanwhile, variables associated with survival were analyzed by univariate and multivariate Cox regression. Beyond that, a nomogram incorporating independent variables was established. The concordance index (C-index) and calibration curves were used to assess the prediction performance of the nomogram.

Results: the median survival of the NRS ≥ 3 group was significantly lower than that of the NRS < 3 group. As shown by multivariate analysis, in the Barcelona Clinic Liver Cancer stage an NRS-2002 score ≥ 3 , γ -glutamyl transpeptidase, and alpha-fetoprotein were significantly associated with survival in HCC patients after TACE. In addition, the C-index was 0.708 (95 % confidence interval: 0.672-0.743), and the calibration curves showed a good consistency between the observed and predicted survivals at 1, 2, and 3 years, respectively.

Conclusions: NRS-2002 ≥ 3 could identify high-risk patients with HCC who received TACE. The NRS-2002-based nomogram model had good prognostic prediction accuracy.

Keywords:

Hepatocellular carcinoma.
Transcatheter arterial
chemoembolization.
Nutritional risk. Nutritional
risk screening 2002.

Received: 21/12/2021 • Accepted: 29/03/2022

Conflicts of interest: the author declared none regarding financial or personal relationships.

Ethical responsibility: all patients signed the relevant informed consent form before the start of the study, and the study was approved by the ethics committee of the Xingtai People's Hospital and in accordance with the World Medical Association and the Helsinki Declaration (www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/).

Chen X. A novel nomogram based on the nutritional risk screening 2002 score to predict survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. Nutr Hosp 2022;39(4):835-842

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03983>

Correspondence:

Xinxin Chen. Nutrition Management Department.
Xingtai People's Hospital. No. 16 Hongxing Street.
Xiangdu District. Xingtai, Hebei Province. 054001
People's Republic of China
e-mail: chenxinxint@163.com

Resumen

Objetivo: la quimioembolización transarterial (TACE) es uno de los tratamientos comúnmente utilizados para el carcinoma hepatocelular (CHC). La predicción pronóstica en pacientes con CHC sometidos a TACE es un desafío debido a la gran variabilidad del resultado. La "Detección del riesgo nutricional 2002" (NRS-2002) se utiliza ampliamente en la actualidad para evaluar el riesgo nutricional de los pacientes hospitalizados y se ha demostrado que está relacionada con el pronóstico. Aquí, nuestro objetivo fue construir un nomograma pronóstico, utilizando la puntuación NRS-2002, para pacientes con HCC que reciben TACE.

Métodos: reclutamos a 359 pacientes con CHC tratados con TACE en el Hospital Popular de Xingtai desde enero de 2015 hasta diciembre de 2020. Los pacientes se dividieron en un grupo $\text{NRS} \geq 3$ ($n = 190$; 52,9 %) y un grupo $\text{NRS} < 3$ ($n = 167$, 47,1 %) según la puntuación NRS-2002 preoperatoria. Las variables asociadas con la supervivencia se analizaron mediante la regresión de Cox univariante y multivariante. Se estableció un nomograma que incorpora variables independientes. El rendimiento predictivo del nomograma se evaluó mediante el índice de concordancia (índice C) y la curva de calibración.

Resultados: la mediana de supervivencia del grupo $\text{NRS} \geq 3$ fue significativamente menor que la del grupo $\text{NRS} < 3$. El análisis multivariante mostró que el estadio del grupo de Clínica de Cáncer de Hígado de Barcelona, una puntuación $\text{NRS-2002} \geq 3$, la γ -glutamyl transpeptidasa y la alfa-fetoproteína se asociaron significativamente con la supervivencia de los pacientes con CHC después de la TACE. El índice C fue de 0,708 (intervalo de confianza del 95 %: 0,672-0,743) y las curvas de calibración mostraron una buena concordancia entre las supervivencias observadas y las predichas a 1, 2 y 3 años.

Conclusiones: la puntuación $\text{NRS-2002} \geq 3$ podría identificar a los pacientes con HCC de alto riesgo sometidos a TACE. El modelo de nomograma basado en la NRS-2002 tuvo una buena precisión de predicción pronóstica.

Palabras clave:

Carcinoma hepatocelular. Quimioembolización arterial transcatheter. Riesgo nutricional. Detección de riesgo nutricional 2002.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors worldwide, and the second leading cause of malignant tumor-related death in men and developing countries (1). However, most HCC patients cannot undergo surgical resection or liver transplantation because of advanced disease at diagnosis (2). Transarterial chemoembolization (TACE), the first-line treatment for advanced HCC, has been widely used in clinical practice in recent years (3,4). However, patients treated with TACE can have very different prognoses (2,4). Therefore, it is critical to be able to identify those patients who have a better prognosis after TACE.

HCC patients often have pre-existing liver disease, especially decompensated cirrhosis, leading to different degrees of abnormal digestion and metabolism. It significantly increases their risk of malnutrition (4,5). Multiple studies have confirmed that there is a significant correlation between the preoperative nutritional status of cancer patients and their prognosis (6-8). The Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) was proposed by the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) (9). It is currently widely used to screen the nutritional risks of hospitalized patients, including patients with liver cirrhosis and liver cancer (10-14). The NRS-2002 is associated with recurrence and prognosis in HCC patients after resection (15). However, to the best of our knowledge, no studies have examined the correlation between the NRS-2002 score and the prognosis of HCC patients treated with TACE.

As one of the statistical prediction models, the nomogram includes various variables, from which the probability of a specific event in a patient can be obtained directly (16,17). A nomogram has the advantages of visually displaying various independent risk factors and a personalized prediction of patient survival (18,19). In recent years, with the increasing demand for individualized prognosis prediction for patients with malignant tumors or various chronic diseases, this model has been widely used (16-19). However, there is currently no nomogram model based

on preoperative nutritional assessment to predict the prognosis of HCC patients receiving TACE. This study aimed to determine the correlation between nutritional status and prognosis, and construct a nomogram model to predict the overall survival of HCC patients after TACE.

METHODS

STUDY DESIGN AND PATIENTS

HCC patients who received conventional TACE as first-line therapy at the Xingtai People's Hospital from January 2015 to December 2020 were eligible for this retrospective study. The inclusion criteria were as follows: age > 18 years, meeting the diagnostic criteria for HCC, and no previous antitumor treatments. The exclusion criteria were as follows: other malignant tumors, NRS-2002 evaluation not performed before TACE, and severe heart, lung, kidney, or brain dysfunction. Finally, 359 HCC patients who received TACE were enrolled. All patients signed the relevant informed consent form before the start of the study, and the study was approved by the ethics committee of Xingtai People's Hospital.

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS

The nutritional status assessment of all patients was completed within 24 hours after admission using the NRS-2002 assessment (7). The NRS-2002 assessment comprises a nutritional status-related score (0-3 points), a disease severity score (0-3 points), and an age score (≥ 70 years old, 1 point), with a total score of 0-7 points. A score ≥ 3 is considered to indicate nutritional risk. A score of < 3 is considered to indicate no nutritional risk. Patients were divided into a $\text{NRS} \geq 3$ group and a $\text{NRS} < 3$ group based on their pretreatment NRS-2002 score.

TACE TREATMENT

All TACE procedures were carried out with the same group of interventional radiologists (with at least 10 years of experience) (20,21). First, the Seldinger method was used to puncture the femoral artery, and a superselective catheter was placed at the target vessel under digital subtraction angiography. After successful catheter placement, diagnostic hepatic angiography was performed to determine the location, size, and number of blood vessels supplying the liver tumor. The microguide wire catheter method was used to selectively intubate the nourishing blood vessel of the tumor. Under fluoroscopy monitoring, a slow bolus injection of chemotherapy drugs and iodized oil emulsion was administered for embolization. Chemotherapy drugs included epirubicin, oxaliplatin, and mitomycin. Finally, the proximal end of the tumor supply artery was embolized with gelatin sponge until the arterial blood flow was significantly reduced based on fluoroscopy. We adjusted drug doses according to tumor volume and blood supply, and used complete staining of the tumor as the standard to terminate embolism.

DATA COLLECTION AND FOLLOW-UP

The following clinical data were collected: age, gender, body mass index (BMI), comorbidities (hypertension, diabetes, and hepatitis B surface antigen [HBsAg] status), laboratory indicators (red blood cell count [RBC], hemoglobin [HGB], international normalized ratio [INR], glutamate aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], total bilirubin, albumin [ALB], alkaline phosphatase [ALP], γ -glutamyl transpeptidase [GGT], and creatinine [CREA]), Child-Pugh classification of liver function (22), and tumor-related indicators (maximum tumor diameter, number of tumors, alpha-fetoprotein [AFP], and Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC] stage [2]).

All HCC patients were followed up by telephone every 3-6 months, and any prognosis-related information was recorded. The primary endpoint was overall survival (OS), which was defined as the time from treatment onset to death from any cause. The deadline for the follow-up was April 15, 2021.

STATISTICAL ANALYSIS

Categorical data are expressed as number of cases (percentage), and were compared using the chi-square test or Fisher's exact probability method. Quantitative variables are expressed as median (interquartile range), and were compared using the unpaired two-tailed Student's t-test or the Kruskal-Wallis test, as appropriate. Propensity score matching (PSM) was performed to minimize bias between the NRS ≥ 3 and NRS < 3 groups. The nearest neighbor matching method was selected, and the caliper value was set to 0.2. The two groups were matched at a 1:1 ratio. The Kaplan-Meier method was used to draw survival curves, and the log-rank test was used to compare survival between groups.

Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression analyses were used to identify independent prognostic factors. Hazard ratios (HRs) were calculated, and the nomogram model was created accordingly. Prediction performances of the nomogram were assessed by the concordance index (C-index) and calibration curves. All data were processed using R software (version 4.1.0) and R packages such as "survival," "matchIt," and "rms." A p-value < 0.05 indicated a statistically significant difference.

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS

Of the 359 enrolled patients, 275 (76.6 %) were men, and their median age was 62 (55-68) years. According to the pre-treatment NRS-2002 score, patients were divided into a NRS ≥ 3 group (n = 190, 52.9 %) and a NRS < 3 group (n = 169, 47.1 %) (Fig. 1). Age, BMI, HBsAg status, RBC, HGB, INR, AST, ALB, GGT, Child-Pugh classification, BCLC stage, number of tumors, and maximum tumor diameter were significantly different between the NRS ≥ 3 group and the NRS < 3 group. There was no significant difference between the two groups in sex, diabetes, hypertension, ALT, bilirubin, ALP, CREA, AFP status, or other indicators (Table I). After PSM, there was no significant difference in baseline data between the two groups (Table I).

SURVIVAL ANALYSIS

The mortality rate of HCC patients in the NRS ≥ 3 group was significantly higher than that of patients in the NRS < 3 group (63.2 % vs. 43.8 %; $p < 0.001$) (Table II). Accordingly, the median OS of the NRS ≥ 3 group was significantly lower than that of the NRS < 3 group (12.0 months vs. 39 months; $p < 0.001$) (Table II).

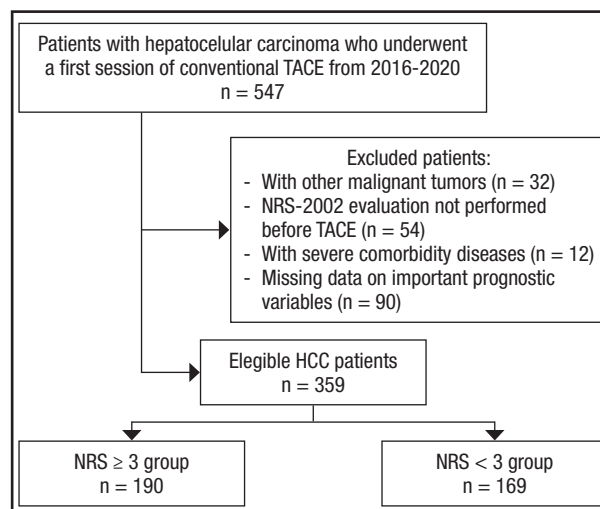


Figure 1.

Flow chart of the study population (HCC: hepatocellular carcinoma; NRS: nutrition risk screening; TACE: transarterial chemoembolization).

Table I. Comparisons of characteristics between the NRS ≥ 3 and NRS < 3 groups before and after propensity score matching (PSM)

Characteristics	Before PSM				After PSM			
	Total (n = 359)	NRS ≥ 3 (n = 190)	NRS < 3 (n = 169)	p-value	Total (n = 108)	NRS ≥ 3 (n = 59)	NRS < 3 (n = 59)	p-value
Age, years*	62 (55-68)	65 (58-71)	59 (53-64)	< 0.001	61.6 $\pm$ 9.0	62.7 $\pm$ 10.9	60.4 $\pm$ 6.6	0.157
Male sex	275 (76.6)	147 (77.4)	128 (75.7)	0.803	92 (78.0)	48 (81.4)	44 (74.6)	0.506
BMI*	23.5 (21.1-26)	22.6 (20-24.8)	24.2 (22.3-27)	< 0.001	23.8 (21.5-25.6)	24 (20.4-26)	23.6 (22-25.5)	0.931
Hypertension	74 (20.6)	40 (21.1)	34 (20.1)	0.896	21 (17.8)	13 (22)	8 (13.6)	0.336
Diabetes	44 (12.3)	20 (10.5)	24 (14.2)	0.334	12 (10.2)	7 (11.9)	5 (8.5)	0.762
Hypertension	74 (20.6)	40 (21.1)	34 (20.1)	0.896	21 (17.8)	13 (22)	8 (13.6)	0.336
HbsAg-positive	257 (71.6)	138 (72.6)	119 (70.4)	0.725	89 (75.4)	45 (76.3)	44 (74.6)	0.998
Multiple tumors, ≥ 3	110 (30.6)	82 (43.2)	28 (16.6)	< 0.001	33 (28)	15 (25.4)	18 (30.5)	0.256
Maximum tumor size, cm*	60 (36-72)	60 (40-75)	50 (33-69)	0.010	60 (34-72)	60 (31-72)	58 (40-71)	0.785
Child-Pugh grade, A/B	278/81 (77.4/22.6)	120/70 (63.2/36.8)	158/11 (93.5/6.5)	< 0.001	108/10 (91.5/8.5)	54/5 (91.5/8.5)	54/5 (91.5/8.5)	0.999
BCLC stage				0.004				0.610
A	69 (19.2)	26 (13.7)	43 (25.4)		32 (27.1)	18 (30.5)	14 (23.7)	
B	251 (69.9)	137 (72.1)	114 (67.5)		72 (61.0)	33 (55.9)	39 (66.1)	
C	39 (10.9)	27 (14.2)	12 (7.1)		14 (11.9)	8 (13.6)	6 (10.2)	
RBC, $10^{12}/L^*$	4.0 (3.7-4.4)	3.9 (3.5-4.2)	4.2 (3.8-4.5)	< 0.001	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.7-4.3)	0.832
Hemoglobin, g/L	128 (116-140)	122 (110-134)	134 (123-144)	< 0.001	129 (119-141)	128 (117-140)	130 (122-140)	0.657
INR*	1.1 (1-1.2)	1.1 (1.1-1.2)	1.1 (1-1.1)	< 0.001	1.1 (1-1.2)	1.1 (1-1.2)	1.1 (1-1.2)	0.407
ALT, U/L*	29 (19.9-43.6)	30 (20.2-43.7)	28 (19-42)	0.470	30 (20.8-41.8)	33 (22.4-44.2)	25.1 (17.6-38.6)	0.181
AST, U/L*	35 (25-53.5)	37.9 (27.4-59.3)	31.2 (23.7-48)	0.003	34.7 (25-46.5)	34 (26.8-43.3)	34.8 (21.6-53.9)	0.786
Albumin, g/L*	37.6 $\pm$ 6.6	34.2 $\pm$ 6.6	41.4 $\pm$ 4.0	< 0.001	39.5 $\pm$ 5.1	39.1 $\pm$ 6.3	39.9 $\pm$ 3.5	0.389
Bilirubin, $\mu\text{mol}/L^*$	19.2 (14-26)	19.4 (13.7-26.2)	19.1 (15-25)	0.928	19.1 (14-24.1)	19.3 (13.6-24.3)	19 (14.3-23.3)	0.916
ALP, U/L*	111.6 (83.4-145.9)	115.8 (84-153.5)	105.5 (83.3-134)	0.091	101.8 (81.2-141)	98 (80.5-138.5)	108 (81.5-141)	0.906
GGT	60.1 (31.0-112.8)	69.3 (37.0-118.6)	51.0 (28.0-106.0)	0.022	57.0 (32.7-114.6)	58.0 (36.8-118.1)	57 (28.6-114.0)	0.552
Creatinine, $\mu\text{mol}/L^*$	62 (53.6-73)	61 (52.8-73)	63 (54-73)	0.594	65.4 (56.2-75.7)	65 (57.5-77)	65.9 (55.5-73.8)	0.446
AFP, IU/ml*	4.9 (2.5-31.4)	4.9 (2.4-72.2)	4.9 (2.5-16.9)	0.251	8 (2.6-68.9)	5.8 (2.9-95.2)	8.3 (2.5-47.1)	0.551

*Values are mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range). AFP: alpha-fetoprotein; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate transaminase; BMI: body mass index; GGT: γ -glutamyl transpeptidase; HbsAg: hepatitis B surface antigen; NRS: nutrition risk screening; INR: international normalized ratio; RBC: red blood cell.

Table II. Comparisons of long-term oncologic outcomes between the NRS ≥ 3 and NRS < 3 groups before and after propensity score matching (PSM)

n (%)	Before PSM				After PSM			
	Total (n = 359)	NRS ≥ 3 (n = 190)	NRS < 3 (n = 169)	p-value	Total (n = 108)	NRS ≥ 3 (n = 59)	NRS < 3 (n = 59)	p-value
Survival time, months*	14 (6-30)	10 (5-19)	24 (12-40)	< 0.001	18 (8-34)	12 (6-25)	24 (12-37)	0.001
Death during follow-up	194 (54.0)	120 (63.2)	74 (43.8)	< 0.001	60 (50.8)	34 (57.6)	26 (44.1)	0.197
OS, months†	24 (18-30)	13 (12-18)	39 (34-44)	< 0.001	28 (19-37)	24 (13-38)	37 (28-39)	0.01
1-year OS rate, %	63.9	50.7	77.8		72.0	62.6	80.8	
2-year OS rate, %	48.1	34.2	62.1		55.6	45.5	64.7	
3-year OS rate, %	39.1	24.5	52.9		42.3	32.6	51.0	

*Values are median (interquartile range); †Values are median and 95 % confidence interval. NRS: nutrition risk screening; OS: overall survival.

The 1-, 2-, and 3-year survival rates of the NRS ≥ 3 group were 50.7 %, 34.2 %, and 24.5 %, respectively, which were significantly lower than those of the NRS < 3 group (77.8 %, 62.1 %, and 52.9 %, respectively; $p < 0.001$) (Table II). After PSM, the prognosis of patients in the NRS ≥ 3 group remained significantly worse than that of patients in the NRS < 3 group, and the results were similar to those before PSM (Table II). Figure 2 shows a comparison of the survival curves of the two groups.

survival in HCC patients after TACE (Table III). We incorporated those significant indicators into the multivariate Cox regression analysis, and the results showed that BCLC stage (HR = 2.219, 95 % confidence interval [CI]: 1.669-2.951), NRS-2002 score (HR = 1.880, 95 % CI: 1.334-2.648), GGT (HR = 1.001, 95 % CI: 1.000-1.002), and AFP (HR = 1.001, 95 % CI: 1.000-1.001) were independent risk factors for OS ($p < 0.05$) (Table III).

UNIVARIATE AND MULTIVARIATE COX ANALYSIS

Using $p < 0.1$ as cutoff value, the univariate Cox analysis showed that BCLC stage, NRS-2002 score, BMI, ALB, ALP, GGT, RBC, HGB, INR, and AFP were variables significantly related to

NOMOGRAM FOR PREDICTING OS

According to the results of the multivariate Cox regression analysis, BCLC stage, NRS-2002 score, GGT, and AFP were incorporated into the nomogram models of 1-, 2-, and 3-year OS (Fig. 3). With all enrolled patients as the internal validation co-

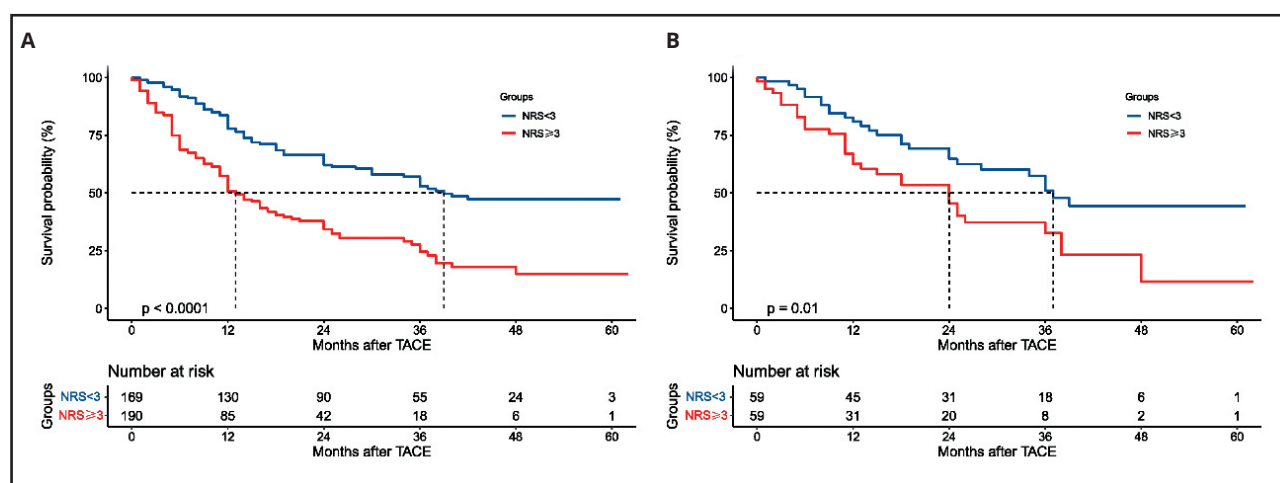


Figure 2. Kaplan-Meier curves of overall survival before (A) and after (B) propensity score matching for comparisons between the NRS ≥ 3 and NRS < 3 groups (NRS: nutrition risk screening; TACE: transarterial chemoembolization).

Table III. Univariate and multivariate Cox regression analyses in predicting overall survival

Characteristics	UV HR (95 % CI)	UV p-value	MV HR (95 % CI)	MV p-value*
Age, > 60 years	1.003 (0.987-1.019)	0.746		
Male sex	0.918 (0.665-1.267)	0.603		
BMI	0.958 (0.921-0.996)	0.031	NS	0.486
Diabetes	0.967 (0.626-1.495)	0.881		
Hypertension	1.280 (0.914-1.792)	0.151		
HbsAg-positive	0.831 (0.615-1.123)	0.228		
BCLC stage	2.557 (1.965-3.326)	< 0.001	2.118 (1.586-2.828)	< 0.001
NRS3	2.497 (1.860-3.353)	< 0.001	1.869 (1.325-2.637)	< 0.001
ALT	1.000 (0.998-1.002)	0.973		
AST	1.000 (0.999-1.001)	0.856		
Albumin	0.941 (0.920-0.961)	< 0.001	NS	0.110
Bilirubin	0.996 (0.986-1.005)	0.386		
ALP	1.003 (1.001-1.005)	0.003	NS	0.691
GGT	1.002 (1.001-1.002)	< 0.001	1.001 (1.000-1.002)	0.042
Creatinine	1.000 (0.997-1.004)	0.816		
RBC	0.825 (0.668-1.019)	0.074	NS	0.853
Hemoglobin	0.993 (0.987-1.000)	0.038	NS	0.791
INR	1.771 (0.913-3.435)	0.091	NS	0.632
AFP	1.001 (1.001-1.002)	< 0.001	1.001 (1.000-1.001)	0.047

*Variables found to be significant at $p < 0.1$ in the univariate analysis were entered into the multivariate Cox regression analysis. AFP: alpha-fetoprotein; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate transaminase; BMI: body mass index; CI: confidence interval; GGT: γ -glutamyl transpeptidase; HbsAg: hepatitis B surface antigen; HR: hazard ratio; NRS: nutrition risk screening; INR: international normalized ratio; MV: multivariable; NS: not significant; RBC: red blood cell; UV: univariate.

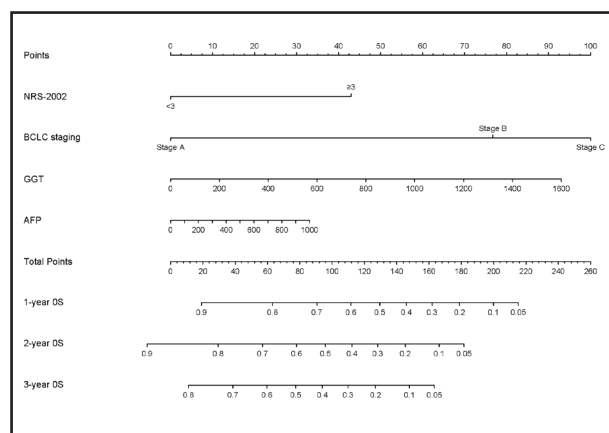


Figure 3. Nomogram for predicting 1-, 2-, and 3-year overall survival (AFP: alpha-fetoprotein; BCLC: Barcelona clinical liver cancer; GGT: γ -glutamyl transpeptidase; NRS: nutrition risk screening).

hort, the C-index of the nomogram model was 0.708 (95 % CI: 0.672-0.743). Figure 4 shows the calibration curves of OS in the nomogram model at 1, 2, and 3 years, indicating that the nomogram-predicted survival had a high consistency with the observed survival.

DISCUSSION

The results of this study indicate that the NRS-2002 score is an independent prognostic factor for OS in HCC patients treated with TACE. We established a prognostic nomogram model based on independent risk factors, including the NRS-2002 score and BCLC stage, to predict OS at 1, 2, and 3 years in HCC patients undergoing TACE. This model can help to accurately determine the prognosis of patients, which will allow us to screen high-risk patients before TACE.

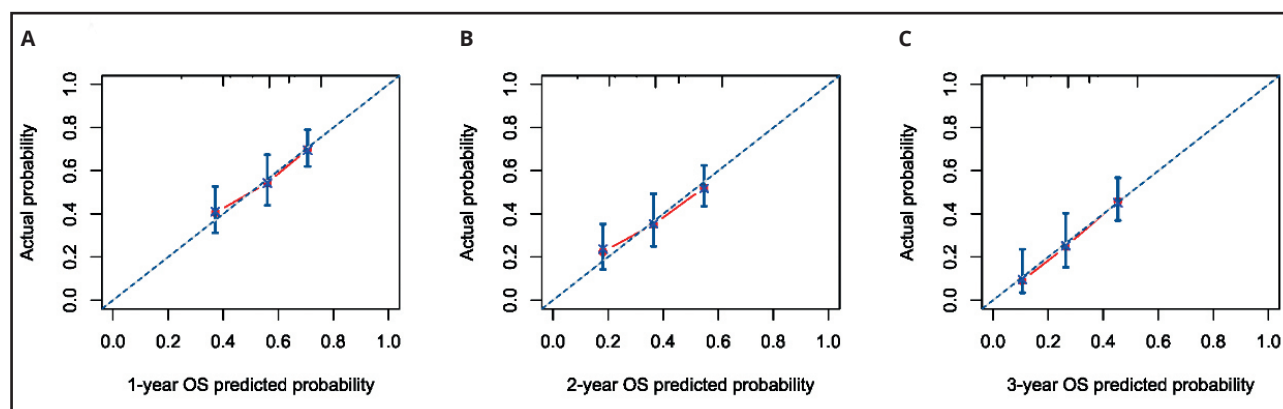


Figure 4. Calibration curves for 1- (A), 2- (B), and 3-year (C) overall survival (OS: overall survival).

Increased clinical evidence shows that preoperative malnutrition is one of the determinants of poor prognosis for many cancers, including liver cancer (6-8). The ESPEN guidelines recommend nutritional assessment for all cancer patients (23,24). Clinically, BMI is often selected as an indicator to screen patients for risk of malnutrition. However, for patients with liver cancer developing from cirrhosis and patients with advanced liver cancer, it might be difficult to determine the true nutritional status using BMI alone (25). Since these patients often suffered from ascites and BMI can be impacted by sodium and water retention. The study by Schute et al. also showed that BMI was not an independent screening method for the evaluation of malnutrition in patients with liver cancer (25-27). The NRS-2002 score has the advantages of simplicity, ease of use, non-invasiveness, and high patient acceptance. ESPEN suggested the NRS-2002 score as an effective nutritional assessment tool for hospitalized patients (9). Our study used the NRS-2002 screening strategy and found that 52.9 % of patients had nutritional risk before surgery. This may be related to the fact that most HCC patients have liver fibrosis and cirrhosis, which may lead to a higher prevalence of malnutrition.

Many studies have confirmed that the NRS-2002 score is related to prognosis in cancer patients (14,15,28). A recent study showed that cancer patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with an NRS-2002 score ≥ 3 may have a higher risk of death (28). Thomas and colleagues enrolled 203 patients undergoing elective hepatectomy for malignant tumors (14), and their study confirmed that an NRS-2002 score ≥ 4 was a predictor of 90-day mortality after elective hepatectomy. Our study confirmed that an NRS-2002 score ≥ 3 was an independent prognostic risk factor for patients receiving TACE for HCC.

This study also confirmed that BCLC stage, GGT, and AFP were independent risk factors for death in HCC patients. The BCLC staging system is a clinical staging system for liver cancer that specifically includes assessment of tumor burden, liver function, and patient physical status (2). Multiple clinical studies have confirmed that BCLC stage has a strong ability to classify and predict the prognosis of liver cancer patients (29,30). However,

BCLC stage does not incorporate the following indicators, such as nutritional status, short-term liver function, or tumor markers. Multiple studies have shown that GGT and AFP play an important role in predicting the prognosis of HCC patients (31-34). In this study, we constructed a nomogram based on the NSR-2002 score, BCLC stage, AFP status, and GGT, which performed well in predicting the OS of HCC patients undergoing TACE.

However, this study had some limitations: First, this study is a single-center study and lacks an external cohort to verify the accuracy of the model. Second, this study did not collect information on other antitumor treatments during follow-up and only analyzed the relationship between various indicators before the first treatment and the final prognosis, which may have affected the results of this study. Finally, prospective studies are needed to further verify the role of the NRS-2002 score in the prognosis of HCC patients and whether timely preoperative nutritional intervention can bring survival benefits.

In conclusion, we constructed a nomogram based on the NRS-2002 score that could effectively predict the survival of HCC patients after TACE. Our nomogram showed good predictive performance, so it can be used to predict the prognosis of HCC patients and to screen high-risk patients.

REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108. DOI: 10.3322/caac.21262
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
3. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106-16. DOI: 10.1002/hep.28453
4. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450-62. DOI: 10.1056/NEJMra1713263
5. Tsochatzidis EAP, Bosch JP, Burroughs AKP. Liver cirrhosis. *The Lancet (British edition)* 2014;383:1749-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5
6. Cao J, Xu H, Li W, Guo Z, Lin Y, Shi Y, et al. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Curr Probl Cancer* 2021;45:100638. DOI: 10.1016/j.cuprob.2020.100638

7. Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Zhang L, Zhang L, Wan H. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. *Nutrition* 2021;83:111072. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111072
8. Zhang X, Tang M, Zhang Q, Zhang K, Guo Z, Xu H, et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin Nutr* 2021;40:1224-32. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.004
9. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36. DOI: 10.1016/S0261-5614(02)00214-5
10. Wu Y, Zhu Y, Feng Y, Wang R, Yao N, Zhang M, et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *Br J Nutr* 2020;124:1293-302. DOI: 10.1017/S0007114520002366
11. Kollar D, Benedek-Toth Z, Drozdyk A, Molnar FT, Olah A. Perioperative nutritional state as a surgical risk in oncologic patients. *Orv Hetil* 2021;162:504-13.
12. Knudsen AW, Naver A, Bisgaard K, Nordgaard-Lassen I, Becker U, Krag A, et al. Nutrition impact symptoms, handgrip strength and nutritional risk in hospitalized patients with gastroenterological and liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1191-8. DOI: 10.3109/00365521.2015.1028994
13. Wang Z, Xu J, Song G, Pang M, Guo B, Xu X, et al. Nutritional status and screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients with hepatic echinococcosis. *Parasite* 2020;27:74. DOI: 10.1051/parasite/2020071
14. Zacharias T, Ferreira N. Nutritional risk screening 2002 and ASA score predict mortality after elective liver resection for malignancy. *Arch Med Sci* 2017;13:361-9. DOI: 10.5114/aoms.2017.65273
15. Chua DW, Koh YX, Liew YX, Chan CY, Lee SY, Cheow PC, et al. Pre-operative predictors of early recurrence/mortality including the role of inflammatory indices in patients undergoing partial hepatectomy for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2018;118:1227-36. DOI: 10.1002/jso.25281
16. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How To Build and Interpret a Nomogram for Cancer Prognosis. *J Clin Oncol* 2008;26:1364-1370. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9791
17. Wang J, Li Z, Liao Y, Li J, Dong H, Peng H, et al. Prediction of Survival and Analysis of Prognostic Factors for Patients With Combined Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma: A Population-Based Study. *Front Oncol* 2021;11:686972. DOI: 10.3389/fonc.2021.686972
18. El SM, Ahmed T, Varey A, Elias SG, Witkamp AJ, Sigurdsson V, et al. Development and Validation of Nomograms to Predict Local, Regional, and Distant Recurrence in Patients With Thin (T1) Melanomas. *J Clin Oncol* 2021;39:1243-52. DOI: 10.1200/JCO.20.02446
19. Ding ZY, Li GX, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2021;74:1295-302. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.012
20. Gaba RC, Lewandowski RJ, Hickey R, Baerlocher MO, Cohen EI, Dariushnia SR, et al. Transcatheter Therapy for Hepatic Malignancy: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:457-73. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.12.752
21. Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, Lipnik AJ, Lewandowski RJ, Salem R, et al. Quality Improvement Guidelines for Transarterial Chemoembolization and Embolization of Hepatic Malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1210-23. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.04.025
22. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
23. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.001
24. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz N, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36:1187-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017
25. Schutte K, Tippelt B, Schulz C, Rohl FW, Feneberg A, Seidensticker R, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr* 2015;34:1122-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.007
26. Chen ZY, Gao C, Ye T, Zuo XZ, Wang GH, Xu XS, et al. Association between nutritional risk and routine clinical laboratory measurements and adverse outcomes: a prospective study in hospitalized patients of Wuhan Tongji Hospital. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:552-7. DOI: 10.1038/ejcn.2014.239
27. Efthymiou A, Hersberger L, Reber E, Schonenberger KA, Kagi-Braun N, Tribolet P, et al. Nutritional risk is a predictor for long-term mortality: 5-Year follow-up of the EFFORT trial. *Clin Nutr* 2021;40:1546-54. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.032
28. Liang J, Jin G, Liu T, Wen J, Li G, Chen L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in cancer patients with COVID-19. *Front Med* 2021;15:264-74. DOI: 10.1007/s11684-021-0845-6
29. Tournoux-Facon C, Paoletti X, Barbare JC, Bouche O, Rougier P, Dahan L, et al. Development and validation of a new prognostic score of death for patients with hepatocellular carcinoma in palliative setting. *J Hepatol* 2011;54:108-14. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.015
30. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of Seven Staging Systems in Cirrhotic Patients With Hepatocellular Carcinoma in a Cohort of Patients Who Underwent Radiofrequency Ablation With Complete Response. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:597-604. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01604.x
31. Xue J, Cao Z, Cheng Y, Wang J, Liu Y, Yang R, et al. Acetylation of alpha-fetoprotein promotes hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Lett* 2020;471:12-26. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.043
32. Zhong CQ, Zhang XP, Ma N, Zhang EB, Li JJ, Jiang YB, et al. FABP4 suppresses proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells and predicts a poor prognosis for hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2018;7:2629-40. DOI: 10.1002/cam4.1511
33. Audureau E, Carrat F, Layese R, Cagnot C, Asselah T, Guyader D, et al. Personalized surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhosis - using machine learning adapted to HCV status. *J Hepatol* 2020;73:1434-45. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.052
34. Wang X, Mao M, He Z, Zhang L, Li H, Lin J, et al. Development and Validation of a Prognostic Nomogram in AFP-negative hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Sci* 2019;15:221-8. DOI: 10.7150/ijbs.28720



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres colombianas en 2015

Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and associated factors in Colombian women in 2015

Javier Martínez-Torres¹, Mayra Alejandra Barajas Lizarazo¹, Paola Andreina Cárdenas Malpica¹, Katty-Dayana Escobar-Velásquez¹, Lennys Soley Carvajal Suárez², Jesús Alberto Moreno-Bayona³, Heriberto Rangel Navia⁴

¹Grupo El Cuidar. Programa de Enfermería. Universidad de Pamplona. Colombia. ²Grupo Salud Humana. Programa de Nutrición y Dietética. Universidad de Pamplona. Colombia. ³Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas. Departamento de Ciencias Básicas en Salud. Universidad de Pamplona. Colombia. ⁴Grupo Comunicación Humana. Programa de Fonoaudiología. Universidad de Pamplona. Pamplona, Colombia

Resumen

Introducción: la vitamina D es una biomolécula fundamental para múltiples procesos biológicos de la mujer en edad fértil; es también uno de los biomarcadores más importantes para la reproducción.

Objetivo: determinar la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y los factores asociados en mujeres colombianas de 18 a 49 años de edad.

Metodología: estudio transversal-analítico; se trata de un análisis secundario de la Encuesta de Situación Nutricional de Colombia, del año 2015. Se evaluaron 7181 mujeres de entre 18 y 49 años, en edad fértil, que no estuvieran en embarazo. La vitamina D se estimó a través de quimioluminiscencia por inmunoensayo. Se evaluaron características sociodemográficas, antropométricas y de frecuencia de consumo de alimentos. Se realizó la descripción de la prevalencia de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D general y por cada una de las variables de interés a través de frecuencias absolutas y porcentuales. Para estimar la asociación entre las diferentes características de interés y la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D se utilizaron modelos de regresión logística multinomial y binomial multivariados.

Resultados: la prevalencia de la deficiencia de vitamina D fue del 23,8 % y la insuficiencia del 46,8 %; entre insuficiencia y deficiencia, el resultado fue del 70,6 %; el cuartil IV de riqueza (OR: 3,21; IC 95 %: 2,16-4,77), la obesidad abdominal (OR: 1,43; IC 95 %: 1,15-1,78), y la región de Bogotá (OR: 3,98; IC 95 %: 2,48-6,38) mostraron asociación con la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D.

Conclusión: se identificó una alta prevalencia de insuficiencia y de deficiencia de vitamina D, por lo que se recomiendan intervenciones integrales en las que estén involucrados los componentes nutricional y educativo.

Palabras clave:

Mujeres. Avitaminosis. Adulto. Prevalencia. Oportunidad relativa. Colombia.

Recibido: 31/10/2021 • Aceptado: 31/01/2022

Fuentes de financiación: el estudio primario de este análisis fue desarrollado por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) y Profamilia, específicamente la oficina de Subdirección de Monitoreo y Evaluación del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, quien entregó la base de datos con fines de investigación o aplicación en procesos de enseñanza. Ninguna de las entidades antes mencionadas tuvo influencia en el análisis o interpretación de los datos, ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Agradecimientos: los autores manifestamos nuestro agradecimiento al Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) y a Profamilia, específicamente a la oficina de Subdirección de Monitoreo y Evaluación del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, por el apoyo brindado para la realización del estudio. De igual manera, expresamos gratitud a la Universidad de Pamplona por el apoyo brindado.

Conflictos de interés: los autores informan que no existen conflictos de intereses, económicos o de otra índole. Los autores son los únicos responsables del contenido y de la redacción de este artículo.

Martínez-Torres J, Barajas Lizarazo MA, Cárdenas Malpica PA, Escobar-Velásquez K, Carvajal Suárez LS, Moreno-Bayona JA, Rangel Navia H. Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres colombianas en 2015. Nutr Hosp 2022;39(4):843-851

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03928>

Correspondencia:

Javier Martínez-Torres. Grupo El Cuidar. Programa de Enfermería. Facultad de Salud. Calle 6 N° 11E-123. Cúcuta, Norte de Santander. Colombia
e-mail: epidjavier@gmail.com

Abstract

Introduction: vitamin D is a fundamental biomolecule for multiple biological processes in women of childbearing age; it is also one of the most important biomarkers in reproduction.

Objective: to determine the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and associated factors in Colombian women between 18 and 49 years of age.

Methodology: an analytical cross-sectional study; it is a secondary analysis of the Encuesta de Situación Nutricional de Colombia, of 2015. A total of 7181 women between 18 and 49 years old, of childbearing age, who were not pregnant were evaluated. Vitamin D levels were estimated through chemiluminescence immunoassay. Sociodemographic, anthropometric and frequency-of-food-consumption characteristics were evaluated. A general description of the prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency was made for each of the variables of interest through absolute and percentage frequencies. To estimate the association between the different characteristics of interest and vitamin D insufficiency and deficiency, multivariate binomial and multinomial logistic regression models were used.

Results: the prevalence of vitamin D deficiency was 23.8 % and that of insufficiency was 46.8 %; for insufficiency and deficiency the result was 70.6 %. Quartile IV of wealth (OR: 3.21; 95% CI: 2.16-4.77); abdominal obesity (OR: 1.43; IC 95 %: 1.15-1.78), and the Bogotá region (OR: 3.98; 95 % CI: 2.48-6.38) showed an association with vitamin D insufficiency and deficiency.

Conclusion: a high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency was identified. Therefore, comprehensive interventions involving nutritional and educational components are recommended.

Keywords:

Women. Avitaminosis.
Adult. Prevalence. Relative
opportunity. Colombia.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una biomolécula fundamental para múltiples procesos biológicos en el cuerpo humano (1). En las mujeres se encuentra asociada con el mantenimiento de la reserva ovárica, pues favorece la síntesis de hormona antimülleriana (HAM) (2), uno de los biomarcadores más importantes en la reproducción (3). En los últimos años, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con efectos adversos para la salud ósea y mineral, y con otras afecciones graves como el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y las deficiencias cognitivas (4). En la mujer, su deficiencia está relacionada con la resistencia a la insulina, el síndrome del ovario poliquístico y los miomas uterinos (2).

Actualmente, la deficiencia de vitamina D se ha considerado un problema de salud pública, pues se estima que mil millones de personas en todo el mundo, de todas las etnias y grupos de edad, la presentan (5). Con respecto a las mujeres en edad fértil, en diferentes países desarrollados se ha identificado una prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D que oscila entre el 20,2 % y el 41,6 % (6,7), a diferencia de los países en desarrollo, en los que la magnitud de ese evento oscila entre el 17,6 % y el 76,2 % (8).

Diversas investigaciones han identificado en mujeres en edad fértil la relación de algunos factores con la deficiencia e insuficiencia de vitamina D; se destaca que la etiología es multifactorial, dado que la falta de exposición al sol y la ingesta dietética inadecuada son los factores más sobresalientes (9). Las mujeres adultas son las más afectadas (8). La pertenencia étnica (10), la condición económica (11), el exceso de peso y la presencia de obesidad abdominal (12) son factores que también se han asociado a la deficiencia e insuficiencia de esta vitamina.

En Colombia, los estudios que han evaluado factores asociados al déficit de vitamina D en mujeres en edad fértil y su magnitud son escasos. Por tal razón, este reporte pretende responder a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de la deficiencia

e insuficiencia de vitamina D y cuáles son los factores asociados con las mujeres colombianas de 18 a 49 años de edad?

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio transversal con alcance analítico; se desarrolló como un análisis secundario a la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional, del año 2015 (Ensin-2015) (13). Este estudio se llevó a cabo en Colombia.

POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo de la Ensin-2015 fue la población civil no institucionalizada, residente habitual de los hogares en el territorio nacional. El marco muestral referente que se usó en la Ensin-2015 fue el Censo de Población y Vivienda del año 2005, desarrollado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (14). En la Ensin-2015 se utilizó un diseño muestral polietápico, probabilístico, estratificado por conglomerados. Las unidades primarias de muestreo (UPM) estuvieron conformadas por jurisdicciones con población mayor de 7500 habitantes (municipios); para las jurisdicciones con población inferior, estas se unían con otra vecina de condiciones sociales similares. La unidad secundaria de muestreo (USM) estaba compuesta por conglomerados de alrededor de 100 viviendas; en las USM hubo una estratificación entre rural y urbana; finalmente, la unidad terciaria de muestreo (UTM) se conformó por hogares seleccionados en cada USM. En esta etapa no hubo estratificación.

Para el presente análisis se tuvieron en cuenta 7181 mujeres de entre 18 y 49 años, en edad fértil, que no estuvieran en embarazo. La muestra se tomó en los 32 departamentos del país y en Bogotá, con un total de 295 municipios y 44.202 hogares. Para mayor información sobre el diseño muestral se recomienda revisar el Anexo 11 de la Ensin-2015 (14).

PROCEDIMIENTOS

Las muestras fueron tomadas sobre el terreno por profesionales capacitados. Se recolectaron entre 5 y 7 ml de sangre total, y se utilizó un tubo seco con gel para la determinación de vitamina D. Los tubos con gel se centrifugaron antes de transcurrir una hora desde la toma de la muestra, a 3500 rpm durante 10 minutos. Todos los tubos y viales se etiquetaron con los códigos respectivos para garantizar la anonimización de las muestras. La muestra de suero se transportó en nitrógeno líquido hasta el laboratorio y se midió en el ADVIA Centaur XP VD por quimioluminiscencia, que es un inmunoensayo competitivo de anticuerpos que utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón antifuoresceína unido de manera covalente a partículas paramagnéticas (PMP), un anticuerpo monoclonal de ratón anti-25(OH)vitamina D marcado con éster de acridinio y un análogo de la vitamina D marcado con fluoresceína. Para estimar los puntos de corte se determinaron 3 grupos: i) deficiencia: < 50 nmol/L; ii) insuficiencia: 50 nmol/L a < 75 nmol/L; y iii) niveles normales: ≥ 75 nmol/L.

Se definieron como factores sociodemográficos las siguientes variables: i) edad; ii) etnia: indígena, negro(a)/mulato(a)/afrodescendiente y sin pertenencia étnica; iii) región geográfica: Atlántica, Oriental, Central, Pacífica, Bogotá y Orinoquia y Amazonia; iv) área de residencia: cabecera municipal, centro poblado y rural disperso; v) el nivel socioeconómico de cada hogar, estimado a través del *índice de riqueza* de Filmer y Pritchett (15), variable con la que se categorizó el cuartil, considerándose los cuartiles más bajos como los más vulnerables de la sociedad; v) clasificación del estado nutricional: delgadez, normal, sobrepeso y obesidad. Este último se clasificó de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC = peso en kg / estatura en m²). La masa corporal se evaluó por medio de una balanza electrónica marca SECA, referencia 874. La evaluación de la altura se hizo con un estadiómetro de referencia Shorr Board; vi) obesidad abdominal (sí y no); la circunferencia de la cintura se midió con la cinta métrica ROSSCRAFT; la obesidad abdominal se consideró para los hombres con ≥ 90 cm y las mujeres con ≥ 80 cm; vii) finalmente, con el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se tomaron las frecuencias de consumo de leches, huevos y pescado («todos los días», «entre 1 y 6 veces por semana» y «menos de una vez a la semana»); se escogieron estas debido a su relación con el aporte de vitamina D.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se llevó a cabo un análisis exploratorio de la base de datos. Se realizó una descripción de la prevalencia de la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D por cada una de las características de las variables de interés. Para estimar la asociación entre las características de cada una de las variables y el déficit o insuficiencia de vitamina D, por la naturaleza ordinal de la variable desenlace, se realizó inicialmente un modelo de regresión logística ordinal. No obstante, no cumplía los supuestos para llevarse a cabo (16) y, en consecuencia, se decidió contar con dos

tipos de regresión para estimar las asociaciones: el primero fue una regresión logística multinomial, en que el grupo de referencia es tener niveles normales de vitamina D, y el segundo modelo fue una regresión logística binaria en la que se unieron las categorías déficit e insuficiencia. Para ambos casos se realizaron modelos multivariados. Cada uno de los procesos estadísticos se ajustó por el factor de expansión (17). Todos los análisis fueron ejecutados por el programa Stata, versión 16 (18). Las gráficas se desarrollaron con Graph-Prism 9 (19).

DECLARACIÓN DE SESGOS

Selección

Para disminuir el sesgo de selección, todos los análisis se ajustaron por el factor de expansión (17). En el caso de la frecuencia de consumo de alimentos se declara un sesgo de selección debido a que existe un porcentaje de datos perdidos de interés y los factores de expansión pudiera ser que no representen los valores de dicho segmento poblacional.

Clasificación

Los autores declaramos posibles sesgos de clasificación en la evaluación de la frecuencia de consumo de alimentos debido a que esta se hizo por autorreporte (20).

Consideraciones éticas

Para el desarrollo de este reporte, inicialmente se obtuvo la autorización para usar la base de datos con fines de generación de conocimiento y desarrollo de procesos investigativos del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano, a través del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Para la recolección de datos, todos los participantes aceptaron ser parte de esta investigación de manera voluntaria, lo cual quedó estipulado en el consentimiento informado, el cual, adicionalmente, le daba a cada participante una completa explicación de la naturaleza y los riesgos del estudio. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Profamilia, antes de la recolección de datos.

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por 7181 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 18 y 49 años, con una edad promedio de 32,8 (IC 95 %: 32,4-33,2) años. La prevalencia de la deficiencia fue del 23,8 % (IC 95 %: 21,2 %-26,5%) y la de la insuficiencia del 46,8 % (IC 95 %: 44,1 %-49,9 %); entre insuficiencia y deficiencia, el valor fue del 70,6 % (IC 95 %: 68,1 %-72,9 %). Las mayores prevalencias de esta combinación se encontraron en las mujeres de Bogotá, el cuartil 4 de riqueza y la región

Tabla I. Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D por variables sociodemográficas en mujeres de 18 a 49 años de Colombia

	Muestra total n (%a*)	Deficiencia + insuficiencia n (%b*)	Deficiencia n (%b*)	Insuficiencia n (%b*)	Normal n (%b*)
Total	7181 (100,0 %)	4940 (70,6 %)	1611 (23,8 %)	3329 (46,8 %)	2241 (29,4 %)
<i>Edad</i>					
18 a 22 años	1336 (18,2 %)	860 (66,4 %)	255 (20,6 %)	605 (45,8 %)	476 (33,6 %)
23 a 27 años	1221 (16,3 %)	794 (67,6 %)	238 (21,7 %)	556 (45,9 %)	427 (32,4 %)
28 a 32 años	1164 (15,5 %)	788 (69,2 %)	227 (21,5 %)	561 (47,7 %)	376 (30,8 %)
33 a 37 años	1079 (15,5 %)	776 (73,8 %)	265 (23,9 %)	511 (49,9 %)	303 (26,2 %)
38 a 42 años	996 (14,0 %)	705 (74,8 %)	251 (23,4 %)	454 (51,4 %)	291 (25,2 %)
43 a 49 años	1385 (20,6 %)	1017 (72,4 %)	375 (30,2 %)	642 (42,2 %)	368 (27,7 %)
<i>Etnia^I</i>					
Negro/mulato/afrocolombiano	556 (8,5 %)	342 (56,7 %)	107 (16,7 %)	235 (40,0 %)	214 (43,4 %)
Indígena	486 (2,8 %)	300 (62,3 %)	76 (11,3 %)	224 (51,0 %)	186 (37,7 %)
Sin pertenencia étnica	6083 (88,7 %)	4261 (72,2 %)	1408 (24,8 %)	2853 (47,4 %)	1822 (27,8 %)
<i>Región</i>					
Atlántico	1500 (22,2 %)	872 (53,9 %)	231 (11,5 %)	641 (42,4 %)	628 (46,1 %)
Oriental	1408 (17,3 %)	109 (80,0 %)	423 (30,5 %)	669 (49,5 %)	316 (20,0 %)
Orinoquia y Amazonía	1281 (2,2 %)	810 (59,6 %)	221 (15,1 %)	589 (44,5 %)	471 (40,4 %)
Bogotá	528 (17,3 %)	454 (87,1 %)	244 (46,3 %)	210 (40,8 %)	74 (12,9 %)
Central	1803 (24,9 %)	1276 (72,9 %)	352 (19,4 %)	924 (53,5 %)	527 (27,1 %)
Pacífica	661 (16,2 %)	436 (63,5 %)	140 (17,2 %)	296 (46,3 %)	225 (36,5 %)
<i>Área de residencia</i>					
Cabecera municipal	5636 (81,2 %)	3951 (72,2 %)	1307 (25,1 %)	2644 (47,1 %)	1685 (27,8 %)
Resto (centro poblado)	227 (3,1 %)	136 (59,8 %)	33 (8,2 %)	103 (51,6 %)	91 (40,2 %)
Resto (rural disperso)	1,318 (15,7 %)	853 (64,3 %)	271 (20,0 %)	582 (44,3 %)	465 (35,7 %)
<i>Cuartil de riqueza</i>					
Cuartil 1	2959 (27,1 %)	1805 (57,7 %)	533 (15,6 %)	1272 (42,1 %)	1154 (42,4 %)
Cuartil 2	1905 (25,1 %)	1326 (67,1 %)	418 (23,0 %)	908 (44,1 %)	579 (32,9 %)
Cuartil 3	1425 (25,4 %)	1077 (76,2 %)	374 (26,6 %)	703 (49,6 %)	348 (23,9 %)
Cuartil 4	892 (22,4 %)	732 (83,9 %)	286 (31,6 %)	446 (52,3 %)	160 (16,1 %)
<i>Clasificación nutricional^{II}</i>					
Delgadez	200 (2,7 %)	121 (55,1 %)	32 (11,5 %)	89 (43,6 %)	79 (44,9 %)
Normal	2826 (42,0 %)	1857 (69,5 %)	570 (22,6 %)	1287 (46,9 %)	969 (30,6 %)
Sobrepeso	2403 (35,4 %)	1680 (71,3 %)	564 (25,8 %)	1116 (45,5 %)	723 (28,8 %)
Obesidad	1528 (20,0 %)	1107 (72,2 %)	383 (23,3 %)	724 (48,9 %)	421 (27,9 %)
<i>Obesidad abdominal^{III}</i>					
Sí	3766 (53,4 %)	2655 (72,9 %)	906 (25,4 %)	1749 (47,5 %)	1111 (27,1 %)
No	3069 (46,6 %)	2020 (67,3 %)	621 (22,0 %)	1399 (45,3 %)	1049 (32,7 %)
<i>Leche^{IV}</i>					
Todos los días	1341 (44,9 %)	912 (69,4 %)	293 (22,4 %)	619 (47,0 %)	429 (30,6 %)
Entre 1 y 6 veces semana	1566 (45,8 %)	1049 (67,6 %)	321 (22,3 %)	728 (45,3 %)	517 (32,4 %)
Menos de una vez a la semana	326 (9,3 %)	216 (67,4 %)	61 (17,6 %)	155 (49,8 %)	110 (32,6 %)
<i>Huevos^V</i>					
Todos los días	1336 (30,3 %)	685 (68,4 %)	211 (23,0 %)	474 (45,4 %)	313 (31,6 %)
Entre 1 y 6 veces semana	1221 (65,2 %)	1528 (68,2 %)	470 (21,2 %)	1058 (47,0 %)	764 (31,8 %)
Menos de una vez a la semana	1164 (4,5 %)	122 (71,6 %)	34 (19,9 %)	88 (51,7 %)	48 (28,4 %)
<i>Pescado^{VI}</i>					
Todos los días	80 (1,9 %)	38 (48,7 %)	8 (14,0 %)	30 (34,7 %)	42 (51,3 %)
Entre 1 y 6 veces semana	1139 (45,8 %)	737 (62,1 %)	220 (21,7 %)	517 (40,4 %)	402 (37,9 %)
Menos de una vez a la semana	1167 (52,3 %)	798 (69,6 %)	241 (21,3 %)	557 (48,3 %)	369 (30,4 %)

Datos perdidos: I. 56 II. 224 III. 346 IV. 3948 V. 3721 VI. 4795. %a: porcentaje con respecto a la muestra en general; %b: prevalencia con respecto a cada clase de cada variable. No es correcto calcular los %* con las n; todas las estimaciones están ajustadas por el factor de expansión.

Oriental (87,1 %, 83,9 % y 80,0 %), respectivamente. Los demás datos de las prevalencias se muestran en la tabla I.

En la figura 1 se muestran los resultados del análisis de las regresiones logísticas. Una vez realizado el ajuste, en la regresión logística multinomial se encontró que tener entre 38 y 42 años (OR: 1,45; IC 95 %: 1,01-2,04), residir en la región Oriental (OR: 1,86; IC 95 %: 1,38-2,48), pertenecer al cuartil 4 de riqueza (OR: 3,13; IC 95 %: 2,07-4,72) y tener obesidad abdominal (OR: 1,41; IC 95 %: 1,13-1,76) se asocian con la presencia de insuficiencia. Adicionalmente, se encontró que tener entre 43 y 49 años (OR: 1,69; IC 95 %: 1,16-2,45), residir en Bogotá (OR: 9,85; IC 95 %: 5,24-18,54), residir en zona rural (OR: 2,42; IC 95 %: 1,07-5,46), pertenecer al cuartil 4 de riqueza (OR: 3,60; IC 95 %: 2,22-5,84) y tener obesidad abdominal (OR: 1,58; IC 95 %: 1,20-2,07) se asocian con la presencia de deficiencia. En la figura 1 se muestra el resto de las asociaciones. Los modelos bivariados se muestran en la tabla II.

DISCUSIÓN

En términos de magnitud del fenómeno, en nuestro trabajo se encontró una prevalencia de la deficiencia de vitamina D del 23,8 % (IC 95 %: 21,2 %-26,5 %) y de la insuficiencia del 46,8 % (IC 95 %: 44,1 %-44,9 %), es decir, ambos fenómenos mostraron valores del 70,6 % (IC 95 %: 68,1 %-72,9 %). Los anteriores hallazgos se correlacionan con otros estudios realizados en Sudamérica, como, por ejemplo, los publicados en Chile, donde la prevalencia de la deficiencia más insuficiencia fue del 73,1 % (1). De igual forma, se observa similitud con los resultados obtenidos en México en mujeres de entre 20 y 49 años en el año 2012; en este estudio, la prevalencia de ambos déficits de vitamina D fue del 86,6 % (9), mientras que en 2019 fue del 77,7 % (21).

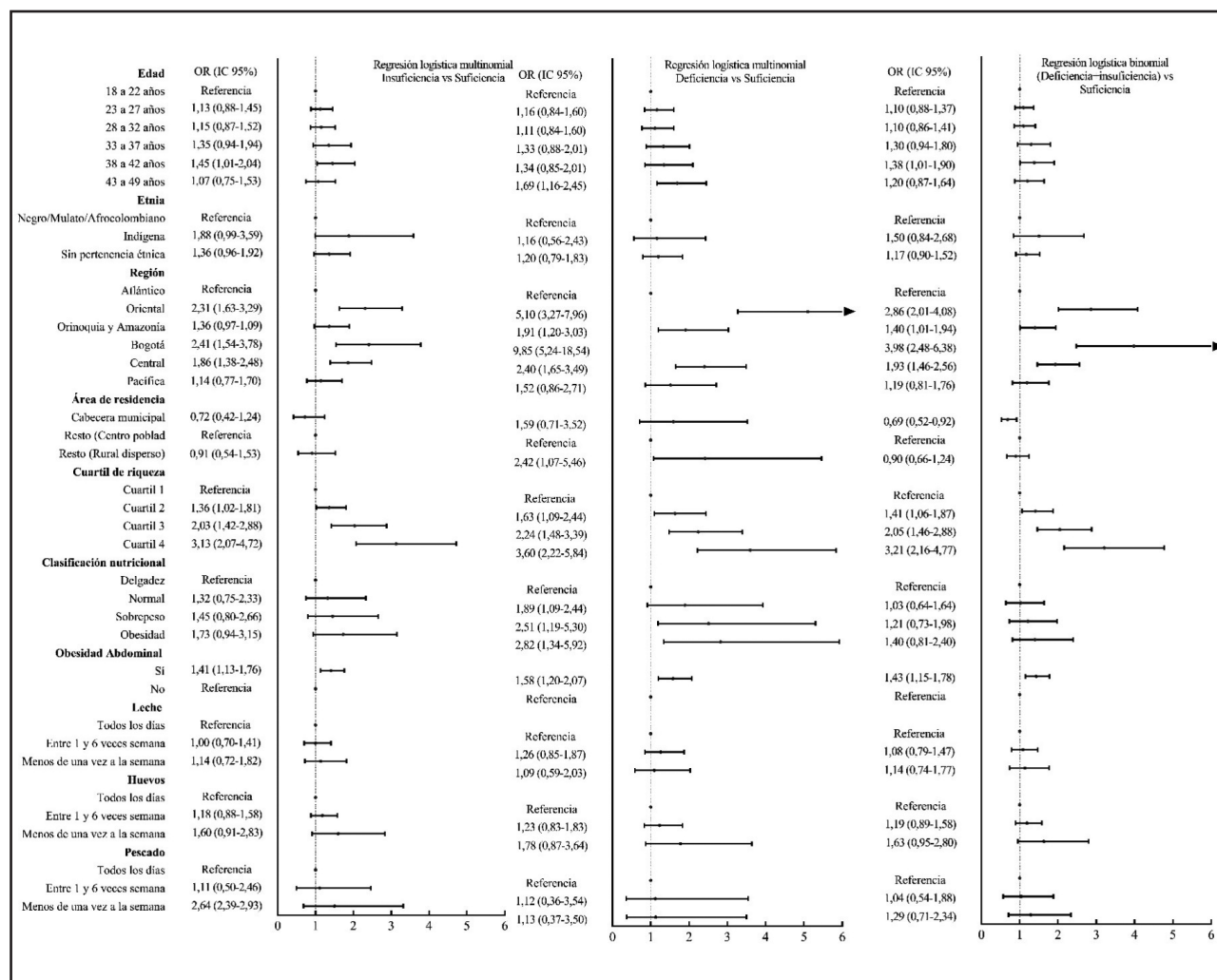


Figura 1.

Asociación entre la deficiencia e insuficiencia de Vitamina D y variables sociodemográficas, antropométricas y de frecuencia de consumo de alimentos en mujeres de 18 a 49 años de Colombia (modelo multivariado: ajustado por edad, región geográfica, área de residencia y cuartil de riqueza).

Tabla II. Asociación entre la deficiencia e insuficiencia de Vitamina D y variables sociodemográficas, antropométricas y de frecuencia de consumo de alimentos en mujeres de 18 a 49 años de Colombia (modelo bivariado)

	Regresión multinomial		Regresión binomial
	Insuficiencia	Deficiencia	
	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)
<i>Edad</i>			
18 a 22 años	Referencia	Referencia	Referencia
23 a 27 años	1,04 (0,81-1,33)	1,09 (0,78-1,53)	2,08 (1,73-2,51)
28 a 32 años	1,14 (0,86-1,50)	1,14 (0,80-1,63)	2,25 (1,86-2,71)
33 a 37 años	1,40 (0,97-2,02)	1,49 (0,98-2,27)	2,82 (2,08-3,84)
38 a 42 años	1,50 (1,06-2,13)	1,52 (1,00-2,29)	2,97 (2,20-4,01)
43 a 49 años	1,12 (0,78-1,61)	1,78 (1,22-2,61)	2,62 (1,96-3,50)
<i>Etnia^I</i>			
Negro/mulato/afrocolombiano	Referencia	Referencia	Referencia
Indígena	1,47 (0,77-2,80)	0,78 (0,38-1,59)	1,65 (0,99-2,77)
Sin pertenencia étnica	1,85 (1,31-2,62)	2,33 (1,54-3,52)	2,60 (2,30-2,94)
<i>Región</i>			
Atlántico	Referencia	Referencia	Referencia
Oriental	2,69 (1,88-3,85)	6,11 (3,96-9,43)	4,00 (3,02-5,30)
Orinoquia y Amazonía	1,20 (0,87-1,65)	1,50 (0,95-2,37)	1,48 (1,17-1,86)
Bogotá	3,44 (2,21-5,36)	14,40 (7,81-26,55)	6,77 (4,52-10,14)
Central	2,14 (1,60-2,86)	2,87 (1,98-4,15)	2,69 (2,25-3,22)
Pacífica	1,38 (0,91-2,07)	1,89 (1,07-3,32)	1,74 (1,25-2,42)
<i>Área de residencia</i>			
Cabecera municipal	1,32 (0,84-2,08)	4,41 (2,11-9,24)	2,60 (2,29-2,95)
Resto (centro poblado)	Referencia	Referencia	Referencia
Resto (rural disperso)	0,97 (0,61-1,55)	2,73 (1,24-6,01)	1,80 (1,45-2,24)
<i>Cuartil de riqueza</i>			
Cuartil 1	Referencia	Referencia	Referencia
Cuartil 2	1,35 (1,03-1,77)	1,35 (1,03-1,77)	2,04 (1,65-2,52)
Cuartil 3	2,09 (1,56-2,80)	2,09 (1,56-2,80)	3,19 (2,57-3,95)
Cuartil 4	3,27 (2,23-4,78)	3,27 (2,23-4,78)	5,19 (3,81-7,07)
<i>Clasificación nutricional^{II}</i>			
Delgadez	Referencia	Referencia	Referencia
Normal	1,58 (1,00-2,50)	2,87 (1,56-5,30)	2,27 (1,95-2,65)
Sobrepeso	1,63 (0,99-2,68)	3,50 (1,87-6,55)	2,48 (2,04-3,02)
Obesidad	1,81 (1,10-2,96)	3,25 (1,74-6,08)	2,59 (2,05-3,26)
<i>Obesidad abdominal^{III}</i>			
Sí	1,27 (1,03-1,56)	1,39 (1,11-1,76)	2,69 (2,34-3,10)
No	Referencia	Referencia	Referencia
<i>Leche^{IV}</i>			
Todos los días	Referencia	Referencia	Referencia
Entre 1 y 6 veces semana	0,91 (0,63-1,31)	0,94 (0,63-1,41)	2,08 (1,71-2,55)
Menos de una vez a la semana	1,00 (0,64-1,56)	0,74 (0,42-1,31)	2,07 (1,42-3,02)
<i>Huevos^V</i>			
Todos los días	Referencia	Referencia	Referencia
Entre 1 y 6 veces semana	1,03 (0,78-1,36)	0,92 (0,63-1,33)	2,15 (1,81-2,55)
Menos de una vez a la semana	1,27 (0,72-2,21)	0,96 (0,50-1,86)	2,52 (1,55-4,10)
<i>Pescado^{VI}</i>			
Todos los días	Referencia	Referencia	Referencia
Entre 1 y 6 veces semana	1,58 (0,69-3,63)	2,10 (0,53-8,27)	1,64 (1,26-2,14)
Menos de una vez a la semana	2,35 (1,02-5,46)	2,56 (0,65-10,05)	2,29 (1,86-2,81)

Datos perdidos: I. 56 II. 224 III. 346 IV. 3948 V. 3721 VI. 4795. OR: odds ratio; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %. Todas las estimaciones están ajustadas por el factor de expansión.

Así mismo, en países como Pakistán, la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D entre las mujeres sanas en edad fértil fue del 73 % (22); y en India, la prevalencia de la deficiencia fue del 74,4 % (23). Esos resultados son similares a los reportados en nuestro estudio. De un grupo de mujeres aparentemente sanas y mayores de 20 años de India, el 17,6 % presentan insuficiencia de vitamina D, el 56,8 % deficiencia y el 25,7 % deficiencia grave (7).

Por otra parte, en países desarrollados, como Estados Unidos, se observa una prevalencia menor de la deficiencia más insuficiencia de vitamina D; se reportan valores del 41,6 % (5), mientras que en China se obtuvo un 51,96 % para la misma combinación (10). Estos datos resultan muy inferiores a los encontrados en nuestro estudio.

En cuanto a los estudios previos realizados en Colombia, la prevalencia reportada fue del 43 % para la combinación de deficiencia más insuficiencia (24), valores muy inferiores a los encontrados en nuestro estudio. Estas diferencias podrían explicarse por el tamaño reducido de la muestra ya que fue un estudio limitado a una ciudad colombiana.

Se ha evidenciado que la prevalencia de los niveles insuficientes o deficientes es alta en cualquiera de las etapas de la vida, y se reconoce el papel relevante de la vitamina D en la salud de la mujer (25). En este estudio, con respecto al grupo de edad, se observó una mayor proporción de mujeres con deficiencia e insuficiencia de vitamina D de los 33 a los 49 años, con valores que oscilan entre el 72,4 % y el 74,8 %; se encontró asociación entre la deficiencia de esta vitamina y el grupo de 43 a 49 años de edad (OR: 1,69; IC 95 %: 1,16-2,45). Dichos resultados difieren de los obtenidos en el estudio realizado en México, en el que el rango de 30 a 49 años presentó cifras del 43,9 % al 48,9 % de insuficiencia, y del 27,9 % al 35,2 % de deficiencia, sin diferencias significativas por grupos de edad (21). Sin embargo, fueron similares a los reportados en el estudio realizado en Paraguay, en donde el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa de vitamina D tenían entre 31 y 40 años de edad, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos (26).

En nuestro estudio, el 62,3 % de las mujeres indígenas presentaron deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Dichos resultados son similares a los reportados en México, donde la prevalencia de esa combinación correspondió al 78,3 % entre las mujeres indígenas (21). Sin embargo, difieren de los reportados en una investigación realizada en Malasia, donde las mujeres indígenas presentaron un 32,4 % entre insuficiencia y deficiencia de vitamina D (27). De igual forma, en Estados Unidos se encontró una deficiencia de vitamina D en grupos étnicos de piel negra no hispanos y en asiáticos del 35,8 % y el 11,8 %, respectivamente (28).

Vale la pena mencionar que en nuestro estudio no se encontró asociación entre la etnia y la deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Sin embargo, en un estudio que evaluó el nivel de vitamina D en mujeres singapurenses de mediana edad se identificó una relación entre el micronutriente y la etnia; fueron los indios (OR: 5,58; IC 95 %: 3,22-9,87) y los malayos (OR: 3,83 IC 95 %: 1,97-7,57) los más afectados en comparación con las mujeres chinas (29).

Las regiones de Colombia con mayor posibilidad de presentar insuficiencia y deficiencia de vitamina D, en mujeres

de 18 a 49 años, fueron la región Oriental (OR: 5,10; IC 95 %: 3,27-7,96), Bogotá (OR: 9,85; IC 95 %: 5,24-18,54) y Central (OR: 2,40; IC 95 %: 1,65-3,49). Pocos son los estudios que han evaluado el déficit de vitaminas y minerales y su asociación con las diferentes regiones geográficas en Colombia (30-32); por ejemplo, en mujeres en edad fértil se ha reportado que la región del Atlántico muestra relación con el déficit de ferritina (30); sin embargo, otros estudios en niños han identificado la asociación entre el déficit de vitamina B12 y la región Pacífico (31), y el déficit de vitamina A con las regiones de Orinoquia y Amazonia (32).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la posibilidad de presentar deficiencia o insuficiencia de vitamina D según el área de residencia; este comportamiento es similar a lo reportado por otros autores en países como la India y Mongolia (33,34), pero discrepa del documentado para la población mexicana, en la cual la residencia rural se asoció con una menor posibilidad de presentar deficiencia o insuficiencia de este micronutriente (21).

Estudios realizados en diferentes poblaciones han asociado la deficiencia de la vitamina D con las condiciones de vida y las posibilidades de consumo de individuos y grupos. En México se reportó que la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D es mayor en los estratos socioeconómicos más altos (tercil 1 = 64,9 %; tercil 2 = 81,7 %; y tercil 3 = 85,0 %) (21). Estos resultados son consistentes con los hallazgos de nuestro estudio, pues en este se reportó la misma tendencia al pasar de una prevalencia del 57,7 % en el cuartil 1 al 83,9 % en el cuartil 4.

Se ha indicado que los niveles de vitamina D son más bajos en los individuos obesos y se encontró una asociación negativa entre los niveles séricos de vitamina y los valores del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, lo cual se ha atribuido al almacenamiento de la vitamina D en la grasa corporal o los diferentes estilos de vida de personas con exceso de peso y con peso adecuado (12). En nuestro estudio se identificó una prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D del 72,2 % y el 71,3 % entre las mujeres con obesidad y sobrepeso, respectivamente; hay asociación entre el exceso de peso y la deficiencia de este micronutriente (sobrepeso: OR: 2,51; IC 95 %: 1,19-5,30, y obesidad: OR: 2,82; IC 95 %: 1,34-5,92). En los estudios realizados en México se encontró que, entre las mujeres obesas, la proporción de la deficiencia e insuficiencia era del 33,8 % al 47 %, y del 43 % al 47,9 %, respectivamente. Se destacó que la OR de presentar esa combinación era mayor en las mujeres con obesidad (deficiencia: RRR: 1,91; IC 95 %: 1,12-3,25; RRR: 2,94; IC 95 %: 1,92-4,52; insuficiencia: RRR: 1,45; IC 95 %: 0,98-2,14; RRR 1,93; IC 95 %: 1,37-2,72) (9,21).

A su vez, en los resultados reportados en la investigación realizada en Paraguay, se identificó que las mujeres con sobrepeso tienen mayores probabilidades de padecer déficit de esta vitamina (35). De las mujeres con obesidad abdominal, en esta investigación se identificó que el 72,9 % presentaban deficiencia e insuficiencia de vitamina D (OR: 1,43; IC 95 %: 1,15-1,78). En el estudio realizado en Paraguay se encontró correlación significativa con la medida de la circunferencia de la cintura, en cuyo caso el mayor porcentaje de mujeres presentaba obesidad abdominal y valores bajos de vitamina D (26).

Nuestro reporte mostró que la frecuencia de consumo de leche no se asoció con el déficit de vitamina D. Esos resultados contrastan con un estudio realizado en adultos estadounidenses en el cual se encontró que el consumo poco frecuente de leche multiplicaba por 2,44 (IC 95 %: 2,05-2,91) veces la posibilidad de presentar deficiencia, y por 1,25 (IC 95 %: 1,08-1,46) veces la posibilidad de presentar insuficiencia de vitamina D, mientras que la frecuencia de consumo de leche «a veces» mostró un 83 % (PR: 1,83; IC 95 %: 1,52-2,20) más de posibilidades de presentar deficiencia y un 19 % (PR: 1,19; IC 95 %: 1,02-1,39) más de posibilidades de presentar insuficiencia de vitamina D (36).

Finalmente, en nuestro reporte no se halló asociación entre el déficit de vitamina D y la frecuencia del consumo de huevos —1,19 (0,89-1,58)— en comparación con un estudio en mujeres japonesas peri y posmenopáusicas donde se encontró que quienes no consumían huevos presentaban una concentración de vitamina D inferior con respecto a aquellas que tenían una frecuencia de consumo ≥ 4 veces/semana (37).

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Entre las fortalezas de nuestro reporte se destaca que es el primer estudio que evalúa la asociación entre la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D y las características sociodemográficas, antropométricas y de frecuencia de consumo de alimentos en una muestra representativa de la población de mujeres colombianas en edad fértil; además, se cuenta con un tamaño de muestra que es suficientemente potente para estimar asociaciones. Sin embargo, nuestro reporte ofrece una serie de limitaciones, entre las cuales está que, debido a la naturaleza del estudio (diseño transversal), este no admite la evaluación de los mecanismos causales. En las variables de frecuencia de consumo de alimentos se tenía un porcentaje de pérdida considerable; por ende, las asociaciones reportadas en esas características pudieran no reflejar la realidad del fenómeno. No obstante, se decidió incluirlas debido a que, desde un punto de vista teórico, era plausible que ellas explicaran la variabilidad de la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D. Las variables de frecuencia de consumo de alimentos no se incluyeron en ningún modelo multivariado (como variable de ajuste) ya que podrían limitar la potencia de dicho modelo. No obstante, a pesar de las limitaciones, nuestro reporte genera información de referencia y favorece el desarrollo de la construcción de conocimiento sobre los factores asociados a la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D. De igual manera, se desarrolla información que puede ser útil para la generación de estrategias de intervención colectivas en salud pública.

CONCLUSIONES

Se identificó una alta prevalencia de la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D en la muestra estudiada, así como su asociación con variables sociodemográficas y antropométricas. Se sugiere realizar análisis e investigaciones adicionales que permitan validar los resultados presentados en nuestro reporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leiva C, Borutzky A, Roy C Le, Rojas L. Deficiencia de vitamina D: propuesta de modelo chileno para una política nacional de fortificación alimentaria. *Temas la Agenda Pública* [Internet] 2020;15(124):1-18. Disponible en: <https://politicaspUBLICAS.uc.cl/wp-content/uploads/2020/07/Paper-Nº-124.pdf>
2. Gonzalez LG, Perea M, Ortega RM. Nutrición y fertilidad. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018;35(Spec No 6):7-10. DOI: 10.20960/nh.2279
3. Garza-Garza MA, Aguilar-Melgar AE, Dávila-Garza SA, Galache-Vega P, Santos-Haliscak R. Correlación de los valores de vitamina D con los de hormona antimülleriana en mujeres con infertilidad. *Ginecol Obs Mex* [Internet] 2020;88(12):833-8. DOI: 10.24245/gom.v88i12.4498
4. Vásquez D, Canova C, Gómez A, González MÁ, Guzmán R, Martínez JI, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med* [Internet] 2017;39(2):140-57. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/medicina/article/view/117-6>
5. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* [Internet] 2011;31(1):48-54. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.12.001
6. Sebban EH, Saaloui E, Choukri M. Évaluation des apports nutritionnels en vitamine D dans une population du Maroc oriental. *J Pharm Nutr Sci* [Internet] 2018;14(55):44-5. DOI: 10.1016/j.pranut.2018.05.012
7. Reshma R, Anitha D, Saji M. A study on vitamin D status among apparently healthy women above 20 years of age attending a tertiary care hospital in Bangalore. 2015;4(8):2565-75. Disponible en: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/wjpps/article_issue/1459421602.pdf
8. Castillo MA, Ventura AL. Correlación entre niveles séricos disminuidos de vitamina D y hallazgos en densitometría ósea de pacientes premenopáusicas sanas [Internet]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana; 2020. Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/3584>
9. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. *Salud Publica Mex* [Internet] 2017;59(5):518-25. DOI: 10.21149/8080
10. Lin S, Jiang L, Zhang Y, Chai J, Li J, Song X, et al. Socioeconomic status and vitamin D deficiency among women of childbearing age: A population-based, case-control study in rural northern China. *BMJ Open* [Internet] 2021;11:e042227. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042227
11. Bazzano AN, Littrell L, Lambert S, Roi C. Factors associated with vitamin D status of low-income, hospitalized psychiatric patients: results of a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet] 2016;12:2973-80. DOI: 10.2147/NDT.S122979
12. Navia Lombán B, Cuadrado Soto E, Ortega RM. Ingesta de vitaminas D y K, y su repercusión para la salud en la población femenina. *Nutr Hosp* [Internet] 2015;32(Suppl 1):10-3. DOI: 10.3305/nh.2015.32.sup1.9471
13. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de Salud Nutricional: Ensin 2015. Bogotá, Colombia; 2017.
14. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Metodología Censo General 2005. Bogotá, Colombia; 2009.
15. Filmer D, Pritchett LH. Estimating wealth effects without expenditure data - Or tears: An application to educational enrollments in states of India. *Demography* [Internet] 2001;38(1):115-32. DOI: 10.1353/dem.2001.0003
16. Norris CM, Ghali WA, Saunders LD, Brant R, Galbraith D, Faris P, et al. Ordinal regression model and the linear regression model were superior to the logistic regression models. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2006;59(5):448-56. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.09.007
17. Copeland KR, Ganesh N. Sample Weighting for Health Surveys. En: Timothy P J, editor. *Handbook of Health Survey Methods* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2015. p. 669-94. DOI: 10.1002/9781118594629.ch26
18. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC. [Internet]; 2019. Disponible en: <https://www.stata.com>
19. GraphPad Software. GraphPad Prism 9 [Internet]; 2020. Disponible en: <https://www.graphpad.com>
20. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* [Internet] 2004;58:635-41. DOI: 10.1136/jech.2003.008466
21. Contreras-Manzano A, Mejía-Rodríguez F, Villalpando S, Rebollar R, Flores-Aldana M. Vitamin D status in Mexican women at reproductive age, Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex* [Internet] 2021;63(3):394-400. DOI: 10.21149/12161
22. Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, Wood K, Martineau AR. High prevalence of vitamin D deficiency among women of child-bearing age in Lahore Pakistan,

- associating with lack of sun exposure and illiteracy. *BMC Womens Health* [Internet] 2015;15:83. DOI: 10.1186/s12905-015-0242-x
23. Gupta A, Choudhary N, Gupta S, Saharan A. Prevalance of Vitamin D deficiency among adolescent, young adult and middle aged adult population of Jammu region along with gender differences. *IJHCR* 2021;4(9):228-32. Disponible en: <https://www.ijhcr.com/index.php/ijhcr/article/view/1541/1279>
24. Hernando VU, Andry MM, María Virginia PF, Valentina A. Vitamin D nutritional status in the adult population in Colombia – An analytical cross-sectional study. *Heliyon* [Internet] 2020:e03479. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03479
25. Cancelo Hidalgo MJ. Vitamina D y mujer. *Rev Osteoporos Metab Min* [Internet] 2017;9(1):24-7. DOI: 10.4321/S1889-836X2017000200005
26. Talavera Ramírez, Y; Ares, RM; Pedrozo, WR; Bonneau G. Evaluación del déficit de vitamina d en mujeres adultas. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet] 2019;56(4):21-30. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-30342019000400021
27. Yin Chua E, Mohd Shariff Z, Sulaiman N, Appannah G, Yaw Yong H. Associations of serum 25-hydroxyvitamin d with adiposity and at-risk lipid profile differ for indigenous (Orang asli) male and female adults of peninsular Malaysia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet] 2020;17(8):2855. DOI: 10.3390/ijerph17082855
28. Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Gahche JJ, et al. Vitamin D status in the United States, 2011-2014. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2019;110(1):150-7. DOI: 10.1093/ajcn/nqz037
29. Cheong WF, Ji S, Cazenave-Gassiot A, Thu WPP, Logan S, Cauley J, et al. Predictors of circulating vitamin D levels in healthy mid-life Singaporean women. *Arch Osteoporos* [Internet] 2021;16(1):26. DOI: 10.1007/s11657-021-00880-2
30. Rincón-Pabón D, Urazán-Hernández Y, Gonzalez-Santamaria J. Prevalencia y factores sociodemográficos asociados a anemia ferropénica en mujeres gestantes de Colombia (análisis secundario de la ENSIN 2010). *Nutr Hosp* [Internet] 2019;36(1):87-95. DOI: 10.20960/nh.1895
31. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Lobelo F. Vitamin B12 concentrations in pregnant Colombian women: Analysis of nationwide data 2010. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet] 2016;16:26. DOI: 10.1186/s12884-016-0820-4
32. Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Ramírez-Vélez R. Prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A y factores sociodemográficos asociados en niños de 12-59 meses de edad en Colombia. *Endocrinol y Nutr* [Internet] 2014;61(9):460-6. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.03.010
33. Kamboj P, Dwivedi S, Tojeta G. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward. *Indian J Med Res* [Internet] 2018;148(5):548-56. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1807_18
34. Ganmaa D, Holick MF, Rich-Edwards JW, Frazier LA, Davaalkham D, Ninjin B, et al. Vitamin D deficiency in reproductive age Mongolian women: A cross sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet] 2014;139:1-6. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.011
35. Acosta-Colman I, Martínez MT, Sanabria D, Yinde Y, Colmán N, Ojeda A, et al. Prevalencia de valores inadecuados de vitamina D y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios de Asunción. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud* [Internet] 2019;17(2):36-43. DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017.02.36-043
36. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: Prevalence, predictors and clinical implications. *Br J Nutr* [Internet] 2018;119(8):928-36. DOI: 10.1017/S0007114518000491
37. Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Yamamoto M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2000;71(5):1161-5. DOI: 10.1093/ajcn/71.5.1161



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Pre-pregnancy body mass index and gestational weight-gain predict maternal hemoglobin levels and are jointly associated with neonatal outcomes in a Mexican birth cohort

Índice de masa corporal y ganancia de peso durante el embarazo como predictores de niveles de hemoglobina materna y su asociación con desenlaces neonatales en una cohorte mexicana

Alejandra Cantoral¹, Ivonne Ramírez-Silva², Héctor Lamadrid-Figueroa², Dirk L. Christensen³, Ib C. Bygbjerg³, Louise Groth-Grunnet^{3,4}, Karoline K. Nielsen⁵, Adriana Granich-Armenta², Laura Ávila-Jiménez⁶, Juan Ángel Rivera Dommarco⁷

¹Department of Health. Universidad Iberoamericana. Lomas de Santa Fe, Ciudad de México. México. ²Center for Nutrition and Health Research. National Institute of Public Health of Mexico. Cuernavaca, Morelos. México. ³Department of Public Health. Section of Global Health. University of Copenhagen. Copenhagen, Denmark. ⁴Clinical Prevention Research. Steno Diabetes Center. Herlev, Denmark. ⁵Health Promotion Research. Steno Diabetes Center. Herlev, Denmark. ⁶Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuernavaca, Morelos. México. ⁷Center for Population Health Research. National Institute of Public Health. Cuernavaca, México

Abstract

Introduction: there is scarce evidence of the effects of obesity and gestational weight-gain (GWG) on hemoglobin (Hb) levels in pregnancy. Little is known about the implications in offspring when pregnant mothers present with both at delivery.

Aim: to identify if pre-pregnancy body mass index (BMI) and GWG are associated with Hb levels at pregnancy third trimester; and identify if the BMI status plus anemia at delivery could influence offspring anthropometry.

Methods: in a sub-sample of pregnant women (n = 108) and their offspring (n = 63) from a Mexican birth cohort, information from medical files and questionnaires were used to obtain pre-pregnancy BMI (categorized as normal, overweight, and obese), GWG, and Hb during pregnancy; at delivery and postpartum anthropometric measures were obtained for offspring. Adjusted regression models predicted Hb levels according to pre-pregnancy BMI and GWG; offspring growth trajectories from birth to 3 months old were compared according to mother's BMI status and anemia combinations at delivery.

Results: pre-pregnancy normal (N), overweight (OV), and obesity (OB) were present in 48 %, 40 %, and 12 % of the participants, respectively. Anemia was detected in 22.8 % of the participants at third trimester. Hb levels in the third trimester were significantly lower in those with pre-pregnancy OB-BMI and excessive GWG (12.1 g/dL, 95 % CI: 10.7-13.5) compared to those with pre-pregnancy OB-BMI and insufficient GWG (13.3g/dL, 95 %CI: 11.9-14.8) (p = 0.04). At delivery, 11 % presented with OB-BMI and anemia. Women with OB-BMI and normal Hb levels had children with higher scores in Weight-for-Length-Z score and triceps skinfold.

Conclusion: among OB women, excessive GWG was associated with having lower Hb levels in the third trimester. Newborns had higher scores in growth patterns related to adiposity from birth to 3 months old if mothers had normal Hb levels and OB.

Keywords:

Pregnancy. Anemia.
Overweight. Gestational weight gain.

Received: 16/01/2022 • Accepted: 24/04/2022

Acknowledgements: we thank the Instituto Mexicano del Seguro Social (Cuernavaca, Morelos) for their support with this research.

Details of ethics approval: the ethics and research committee of the National Institute of Public Health approved the study protocol 1281 on October, 15th, 2020. All study participants provided written informed consent prior to their inclusion to the study.

Funding: this work was supported by CONACYT under Grant number 233439, and Danish International Development Agency under Grant number 19-M06-KU.

Cantoral A, Ramírez-Silva I, Lamadrid-Figueroa H, Christensen DL, Bygbjerg IC, Groth-Grunnet L, Nielsen KK, Granich-Armenta A, Ávila-Jiménez L, Rivera Dommarco JA. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight-gain predict maternal hemoglobin levels and are jointly associated with neonatal outcomes in a Mexican birth cohort. *Nutr Hosp* 2022;39(4):852-862

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03999>

Correspondence:

Ivonne Ramírez-Silva. Universidad No. 655 Colonia Santa María Ahuacatlán, Cerrada Los Pinos y Caminera. C.P. 62100 Cuernavaca, Morelos. México
e-mail: ciaramir@insp.mx

Resumen

Introducción: existe escasa evidencia de los efectos de obesidad y ganancia de peso gestacional (GPG) y niveles de hemoglobina (Hb) durante el embarazo. Poco se conoce sobre las implicaciones en la descendencia cuando las embarazadas presentan ambos en el momento del parto.

Objetivos: identificar si el índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo y el GPG están asociados con los niveles de Hb en el tercer trimestre del embarazo; e identificar si el IMC más la anemia en el momento del parto podrían influir en la antropometría de la descendencia.

Metodología: se utilizó información de expedientes médicos y cuestionarios para obtener el IMC antes del embarazo (categorizado como normal, con sobrepeso y obesidad), GPG y Hb durante el embarazo; en el momento del parto y posparto se obtuvieron medidas antropométricas para la descendencia de una submuestra de mujeres embarazadas ($n = 108$) y su descendencia ($n = 63$) de una cohorte mexicana. Los modelos de regresión ajustados predijeron los niveles de Hb según IMC y GPG antes del embarazo; se compararon las trayectorias de crecimiento de la descendencia desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad según el estado de IMC de la madre y las combinaciones de anemia en el momento del parto.

Resultados: peso preembarazo normal (N), sobrepeso (SP) y obesidad (OB) estuvieron presentes en 48 %, 40 % y 12 % de las participantes, respectivamente. Se diagnosticó anemia en el 22,8 % de las participantes en el tercer trimestre. Los niveles de Hb en el tercer trimestre fueron significativamente más bajos en aquellas con IMC-OB antes del embarazo y GPG excesivo (12,1 g/dL, IC del 95 %: 10,7-13,5) en comparación con aquellas con IMC-OB antes del embarazo y GPG insuficiente (13,3 g/dL, IC del 95 %: 11,9-14,8) ($p = 0,04$). Al momento del parto, el 11 % presentó OB-BMI y anemia. Las mujeres con OB-BMI y niveles normales de Hb tenían hijos con puntuaciones más altas en puntuación Z de peso para longitud y pliegue cutáneo del tríceps.

Conclusión: la GPG excesiva entre las mujeres OB se asoció con niveles más bajos de Hb en el tercer trimestre. Los recién nacidos tenían puntajes más altos en los patrones de crecimiento relacionados con la adiposidad desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad si las madres tenían niveles normales de Hb y OB.

Palabras clave:

Embarazo. Anemia.
Sobrepeso. Ganancia de
peso gestacional.

INTRODUCTION

The obesity prevalence in Mexican women has increased dramatically by 30.6 %, from 2000 to 2018; presently, more than 75 % of women of reproductive age have a body mass index (BMI) above 25 kg/m² (1). Around 30 % of women in the United States of America are expected to have a BMI ≥ 30 kg/m² when they become pregnant (2), while in Mexico this number is unknown at the national level, but as a proxy, 36 % of women between 20 to 50 years old presents obesity (> 30 kg/m²) (1).

The evidence had supported the suitability of achieving a healthy weight gain for positive pregnancy outcomes (3). Pregnant women living with obesity face elevated risks of adverse outcomes during pregnancy and childbirth, including gestational diabetes, hypertension, pre-eclampsia, and giving birth to a macrosomic baby, which leads to a higher risk of complications, such as obstructed labor and postpartum hemorrhage (4,5). Furthermore, systematic review and meta-analyse has shown that maternal overweight and obesity are associated with pre-term and post-term delivery (6,7), which also lead to future complications for offspring.

Recently, it has been recognized that overweight may contribute to low iron levels, as BMI is negatively correlated with serum iron (8), and iron deficiency is more common in overweight than normal-weight women (9,10). This correlation has been documented in Mexico since 1999 when the National Nutrition Survey showed that the risk of iron deficiency in women of reproductive age living with obesity was 2-4 times higher compared to individuals with a healthy weight at similar dietary iron intakes (11).

Some studies in pregnant women have shown that a high BMI, pre-gestational as well as during pregnancy, influences iron stores negatively (12,13), and that pre-pregnant obese women have lower ferritin concentrations than pre-pregnant non-obese women (12,14-16).

Concurrently, a significant proportion of Mexican women of reproductive age are anemic (34.3 %), and this proportion has

been increasing lately, particularly in women from households at lower socioeconomic level (17). Anemia in pregnancy warrants concern as it impacts negatively on the development of the fetus and increases the risk of low birth weight leading to an elevated risk of adverse, metabolic long-term health outcomes in the offspring (18).

Thus, while obesity and anemia may seem disentangled and their presence almost “antagonistic”, approximately 10 % of women of reproductive age in Mexico are both obese and anemic (19). Also, obesity and anemia often share environmental conditions and behaviors, and can co-occur at the household and individual level; this co-existence is an example of what has been named the “double burden of malnutrition” (20).

In Mexico, high proportion (98.7 %) of women attend antenatal care visits (21), also Mexican medical guidelines for antenatal care consider monitoring healthy weight gain during pregnancy (monitoring weight at each visit), early identification of anemia (through the Hb (hemoglobin) determination levels), and iron supplements prescription in pregnant women at anemia risk. Despite that, as both conditions, obesity, and anemia are highly prevalent in Mexico, there is a necessity to study their impact on mother-child health together.

This study has two aims: first, to identify if pre-pregnancy BMI and gestational weight gain (GWG) are associated with Hb levels at the third trimester; additionally, identify if the combination of BMI status and anemia at delivery will influence neonatal outcomes.

MATERIALS AND METHODS

DESIGN AND SETTING

The study is based on an ongoing birth cohort study (referred in Spanish, MAS-Lactancia) which was initiated in 2016, and has so far recruited 980 pregnant women. Written informed consent

for inclusion in the cohort was obtained from all the participating pregnant women. The study is being carried out by the National Institute of Public Health (INSP) in collaboration with the Mexican Institute for Social Security (IMSS) in Cuernavaca, Morelos. The INSP Ethics in Research Committee and its Research commission (# approval 1281), as well as the National Committee of Scientific Research of IMSS (#R2015-785-107) approved the protocol of the cohort study.

PARTICIPANTS

Pregnant women were considered for inclusion in the study if they were between 18 to 39 years old, with a gestational age between 16 to 22 weeks. All participating women were affiliated to the IMSS, one of the Institutions in the Mexican Health System that provides health services for employees (mainly for the private sector) and their families, who typically belong to the middle socioeconomic strata. Exclusion criteria for the cohort were women

with (1) more than one fetus, (2) high-risk pregnancy such as preeclampsia or gestational diabetes, (3) renal, liver, heart, or cardiovascular disease, and (4) endocrine disorders. More details of the cohort are described elsewhere (22).

For the first aim of this analysis, we included only 108 pregnant women, for whom information on Hb levels and repeated weight measures recorded in the IMSS-medical files (Medical System of Family Medicine) were available. For the second aim, we included 63 offspring in an unbalanced panel, as they had a follow-up until 3 months old. Figure 1 presents the analytical sample of this analysis derived from the original cohort.

MAIN INDEPENDENT VARIABLES

We reviewed each participant's clinical files from the first antenatal visit to delivery and recorded pre-pregnancy weight (self-reported), and weight reported from each antenatal visit with the corresponding gestational age (determined from the first

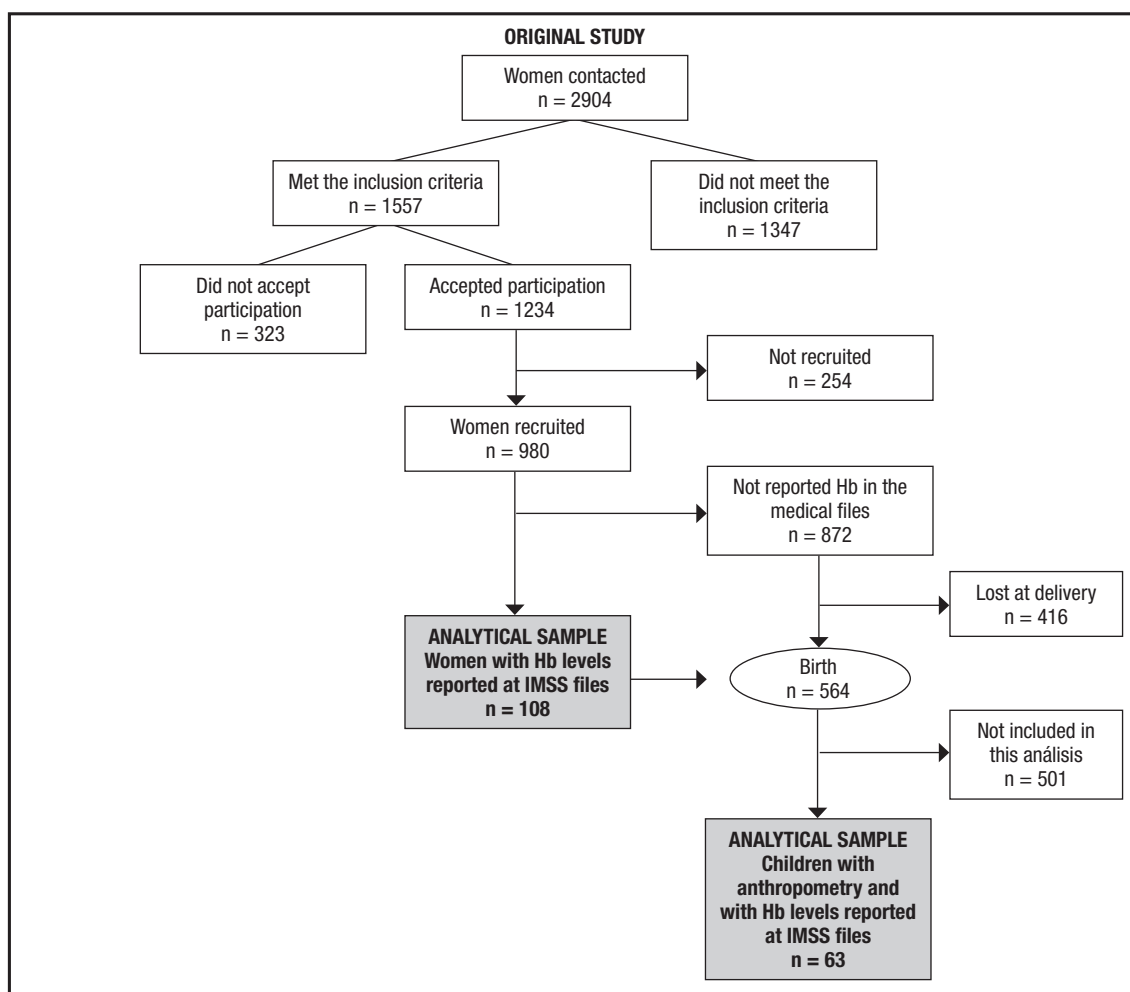


Figure 1.

Analytical sample derived from Mas-Lactancia birth cohort.

day of the last menstrual period). Anthropometric measurements (weight and height) were taken using Lohman's Anthropometry Manual as Reference (23) by the cohort's trained personnel and standardized at the beginning of the study. Maternal weight was measured on an electronic scale (Tanita, model 1582, Illinois, USA) with an accuracy to the nearest 10 g. Standing height was measured using a Shorr stadiometer (SmoothSlide®, USA) with an accuracy to the nearest 1mm. All measurements were done twice, and the average was used in the models. Pre-pregnancy and delivery BMI were calculated and categorized into normal pre-pregnancy BMI (≥ 18.5 -24.9 kg/m², N-BMI), overweight (≥ 25 -29.9 kg/m², OV-BMI), and obesity (≥ 30 kg/m², OB-BMI) (24). GWG was categorized according to the Institute of Medicine (IOM) guidelines based on pre-pregnancy BMI category as insufficient (N-BMI < 11.5 kg, OV-BMI < 7 kg, OB-BMI < 5 kg), excessive (N-BMI > 16 kg, OV-BMI > 11.5 kg, OB-BMI > 9 kg), and adequate in the range between the two mentioned categories (25).

OUTCOME VARIABLES, PREGNANT WOMEN

We obtained the Hb levels information from medical files. Hb levels were analyzed at the IMSS laboratory facilities (by Uni-Cel Dx C 600/800 SYNCHRON) and recorded in the files with the corresponding gestational age. We made an altitude adjustment of Hb levels by the municipality of residence (Table I) in order to classify pregnant women with anemia according to the World Health Organization (WHO) Hb classification (Hb < 11 g/dL) (26).

OUTCOME VARIABLES, OFFSPRING

Gestational age at birth was estimated based on the first day of the last menstrual period, and classified according to the American College of Obstetrics and Gynecologists as (27).

For anthropometric measurements, the child's weight and length were measured at birth (in the delivery room), at 1 and 3 months of age using standardized procedures (23). Measures at

birth were corroborated (during the first three days of life) with the measures done by the cohort's trained personnel. A portable electronic pediatric scale (Tanita BABY MOMMY model 1582, Illinois, USA) with precision to the nearest 10 g, was used to measure weight. A wooden infantometer (SmoothSlide®, USA) with a precision of 1mm was used to measure height. All measurements were taken twice, and we used the average for estimations. WHO-Anthro software (v.3.2.2, 2011) was used to estimate Z-scores of weight-for-age (WAZ), length-for-age (LAZ), and weight-for-length Z-score (WLZ) based on WHO growth standards (28). Triceps skinfold was measured at 1 and 3 months by trained staff using a Lange skinfold caliper with precision of 0.5 mm.

COVARIATES

We also obtained information from clinical files and from questionnaires administered to pregnant women by trained personal (at recruitment) on the following variables: age, education (total years studied), socioeconomic status (tertiles), being of indigenous origin (by self-identification of participant or speaking an indigenous language), parity (1st pregnancy or other), marital status (married/with a partner or single/divorced), type of employment (housewife/none, student, informal worker, formal worker), and type of delivery (C-section or vaginal). The information on supplements/multivitamins type consumed during pregnancy was obtained during second and third trimesters.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics are presented for variables at baseline, delivery, and post-partum as means (SD), proportions, and stratified by pre-pregnancy BMI classification. Bi-variate hypothesis tests were performed by means with ANOVA test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

An adjusted linear regression model for longitudinal data (considering unbalance panel) was fitted to estimate Hb levels according to GWG (insufficient, adequate, and excessive) and stratified by pre-pregnancy BMI (normal, overweight, or obese). The model was adjusted for age, education, parity, supplement intake, and gestational age (trimester).

Then, we identified at the end of pregnancy six combinations between BMI classification (normal, overweight or obesity), and anemia (yes/no). We obtained the proportion of women in the mentioned classification and related them to the proportion of delivery method and the gestational age classification at birth. Also, the six combinations were used to compare in terms of the mean anthropometric measures at birth, 1 and 3 months post-partum using regression models adjusted for sex. Finally, adjusted models were run to estimate the effect of the combination of BMI status and anemia at the end of pregnancy with the offspring's repeated anthropometric measures (longitudinal data for the anthropometric measures) were fitted to estimate differences in growth trajectories between the six combinations group.

Table I. Proportion of participants living at different municipalities in Morelos

Municipality	Altitude (m above sea level)	%
Cuernavaca	1510	62.87
Jiutepec	1350	30.2
Temixco	1269	1.49
Xochitepec	1112	0.99
Yautepec	1210	4.46

The main effects were considered statistically significant at the 0.05 α level. All analyses were performed using Stata 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE PARTICIPANTS

To investigate potential systematic bias, we compared the current study sample ($n = 108$) with the remaining individuals of the MAS-Lactancia cohort ($n = 872$), excluded from this analysis as Hb data were not available in the medical files. When comparing socio-demographic variables, we did not find any differences; however, we found differences at baseline, where women in the analytical sample had an initial BMI lower than the rest of the cohort (25.5 ± 3.7 vs 26.1 ± 4.1 , $p < 0.05$), and reported consumption of fewer supplements (55 % vs 73 %). Finally, at birth, we did not find any difference in offspring variables: weight, length, or gestational age (Table II).

The participants' mean age was 28.1 years (SD 4.6, range 19 to 40). Average prenatal visits were 2 (range 1-5) at IMSS clinics. Pre-pregnancy, 48 % were N-BMI, and more than half had an initial BMI ≥ 25 kg/m² (40 % had OV-BMI, and 12 % had OB-BMI). Only one participant had a BMI < 18.5 kg/m², i.e. underweight, and she was included in the N-BMI group (BMI 17.4 kg/m²).

Table III shows the sample main characteristics at baseline, delivery and post-partum stratified according to the pre-pregnancy BMI group. N-BMI participants were 2 years younger and had on average 2.5 years more of education compared to the pre-pregnancy OB-BMI participants ($p < 0.01$). Regarding socioeconomic status, indigenous identity, parity, marital status, and employment type we did not find any difference between participants in the pre-pregnancy BMI groups. In total, 55 % of participants reported consumption of vitamin-supplement or multivitamins during pregnancy, including folic acid (19 %), iron (10 %), iron plus folic acid (9 %), or others (17 %) with no difference between groups ($p = 0.15$). At the end of pregnancy, there was a difference in GWG according to pre-pregnancy BMI status, with a higher proportion of excessive weight gain in those with pre-pregnancy OV-BMI and OB-BMI, and a higher proportion of insufficient GWG in those with N-BMI ($p < 0.01$).

MAIN FINDINGS AND ASSOCIATIONS

Overall, the mean Hb level at the beginning of pregnancy (before week 14) was 13.3 g/dL (SD 0.8) with no difference between BMI-groups ($p = 0.90$), and none presented with anemia. In contrast, in the third trimester (after week 28), 22.8 % presented with this condition, as mean Hb levels decreased 1.5 g/dL from 2nd to 3rd trimester of pregnancy with no differences between BMI-groups ($p = 0.48$).

Table II. Comparison of analytical sample vs. the rest of the cohort

	Analytical sample		Rest of the cohort		p- value
At baseline	n = 108		n = 872		
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	28.1	4.6	27.2	5.3	0.44
Schooling (years)	13.2	3.1	12.9	3.5	0.70
Type of employment*					
Housewife/none	38		33		0.65
Student	6		7		
Informal work	7		8		
Formal work/company	49		52		
BMI (kg/m ²)	25.5	3.7	26.1	4.1	0.04
Supplement/multivitamin intake*					
None	45		27		0.01
Any	55		73		
At birth	n = 108		n = 456		
Gestational age (weeks)	38.8	1.3	38.7	2	0.56
Weight (kg)	3.2	0.4	3.1	0.4	0.22
Length (cm)	49.9	1.8	49.5	2.7	0.20

*Indicates proportions. p-values obtained from T-test or Fisher exact test.

Table III. Characteristics of the sample according to pre-pregnancy
Body Mass Index classification

	All (n = 108)		N-BMI (n = 52)		OV-BMI (n = 43)		OB-BMI (n = 13)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Mother's variables									
Sociodemographic									
Age (years)	28.1	4.6	27.0	4.4	29.4	4.5	29.1	5.1	< 0.01
Schooling (years)	13.2	3.1	13.6	2.9	13.3	3.2	11.1	3.2	< 0.01
Socioeconomic status (tertials, %)									
1 st	31		32		30		29		0.18
2 nd	33		29		41		19		
3 rd	36		39		29		52		
Indigenous population (%)	11		13.5		10		5		0.52
Parity, first pregnancy (%)	40		46		41		25		0.46
Marital status (married, %)	76.4		74.5		87.2		74.4		0.20
Type of employment (%)									
Housewife/none	38		34		45.5		20		0.30
Student	6		11		2		0		
Informal work	7		7		7		10		
Formal work/company	49		48		45.5		70		
At baseline									
Gestational age at first prenatal consultation (weeks)	14.6	6.1	14	5.6	15.2	7.1	16	4.7	0.32
Weight (kg)	63.1	11.1	56	6.6	67.7	6.5	83	9.1	< 0.01
Height (m)	1.57	0.6	1.57	0.06	1.56	0.06	1.59	0.08	0.26
BMI (kg/m²)	25.5	3.7	22.4	1.7	27.4	1.5	32.5	1.9	< 0.01
Hemoglobin (mg/dL)	13.3	0.8	13.3	0.8	13.2	0.9	13.1	0.4	0.91
Supplement/multivitamin intake (%)									
None	45		50		39		48		0.15
Folic acid	19		14		22.5		14		
Folic acid + iron	9		6		10		19		
Iron	10		14		7.5		5		
Multivitamin	12		9		19		9		
Other	5		7		2		5		
At the end of pregnancy*/delivery									
Weight gain (kg)	7.4	5.1	8.5	4.9	6.6	5.1	5.6	5.0	< 0.01
Gestational weight gain									

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Characteristics of the sample according to pre-pregnancy Body Mass Index classification

	All (n = 108)		N-BMI (n = 52)		OV-BMI (n = 43)		OB-BMI (n = 13)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Insufficient	62.3		71.5		56		43		< 0.01
Adequate	25.3		24.5		24		33		
Excessive	12.3		4		20		24		
BMI (kg/m ²)	28.9	3.6	26.3	2.3	30.5	2.1	35.1	1.8	
Hemoglobin third trimester (g/dL)	11.7	0.9	11.6	1.0	11.9	0.9	11.5	1.0	0.52
C-section (%)	51.5		49.5		52.0		52.4		0.93
Offspring variables									
Birth									
Gestational age	38.9	1.4	39.1	1.3	38.8	1.4	38.9	2.0	0.31
<i>Gestational age classification (%)</i>									
Moderately preterm (32-36 weeks)	6		1		7.5		20		0.01
Early term (37-38 weeks)	23		23		26		15		
Full term (39-40 weeks)	58		60		59		45		
Late term (41 weeks)	13		16		7.5		20		
Weight (kg)	3.2	0.4	3.2	0.4	3.2	0.4	3.2	0.5	0.54
Length (cm)	49.9	1.9	49.9	1.9	49.9	1.8	49.7	1.7	0.86
WAZ	-0.5	0.9	-0.6	0.9	-0.5	0.9	-0.5	0.9	0.73
LAZ	-0.4	1.1	-0.6	1.1	-0.3	1.1	-0.3	1.0	0.45
WLZ	-0.4	1.1	-0.4	1.1	-0.4	1.0	-0.5	1.1	0.96
Growth indicators at 1 month									
WAZ	-0.6	0.9	-0.7	0.9	-0.5	0.7	-0.9	1.5	0.39
LAZ	-0.9	0.9	-0.8	0.7	-0.8	0.8	-1.2	1.6	0.48
WLZ	0.1	1.0	-0.1	1.0	0.3	0.9	0.2	0.9	0.29
Triceps (mm)	6.3	2.0	6.1	1.7	6.6	2.3	6.3	2.6	0.65
Growth indicators at 3 months									
WAZ	-0.3	0.9	-0.4	0.7	0.0	0.8	-0.8	1.2	0.03
LAZ	-0.6	0.9	-0.6	0.8	-0.5	0.7	-0.7	1.8	0.81
WLZ	0.2	0.9	0.0	0.7	0.5	0.8	-0.2	1.1	0.04
Triceps (mm)	8.9	2.1	8.6	2.3	9.2	1.8	9.0	2.2	0.47

p-values from ANOVA or Fisher's exact test. *End of pregnancy is defined as > 27 weeks of gestation. WAZ: weight for age Z score; LAZ: length for age Z score; WLZ: weight for length Z score.

In table IV, the stratified models by pre-pregnancy BMI status are presented, and we found that Hb levels varied according to the pre-pregnancy BMI status and GWG. Hb levels at the end of pregnancy were significantly lower in those with pre-pregnancy OB-BMI and excessive GWG (12.1 g/dL, 95 % CI: 10.7-13.5) compared to those with pre-pregnancy OB-BMI and insufficient GWG (13.3 g/dL, 95 % CI: 11.9-14.8) ($p = 0.04$). For participants with pre-pregnancy N-BMI and OV-BMI, there were no differences in Hb levels at the end of pregnancy.

The 37.5 % were OB-BMI, 53.5 % OV-BMI, and 9 % remain within N-BMI at the end of pregnancy. Within the possible combinations of BMI classification and anemia at the end of pregnancy, 6 % had N-BMI and normal Hb levels, 3 % had N-BMI and anemia, 41 % were OV-BMI with normal Hb levels, 12.5 % OV-BMI and anemia, 26.5 % OB-BMI with normal Hb levels, and 11 % presented OB-BMI and anemia. Using these combinations, we did not find any difference at birth regarding the delivery method ($p = 0.79$), but regarding the gestational age classification at birth we observed that moderately preterm (32-36 weeks) and late term (41 weeks) was predominant in those mothers identified as OV-BMI, OB-BMI, and OB-BMI with anemia (Fig. 2).

When we looked at the growth trajectories (birth to 3 months of age), we noticed that infants from mothers within the same BMI classification at the end of pregnancy tended to grow differently if they also presented with anemia at the end of pregnancy. Specifically, those participants with OV-BMI and normal Hb levels at the end of pregnancy had children with higher scores in WAZ

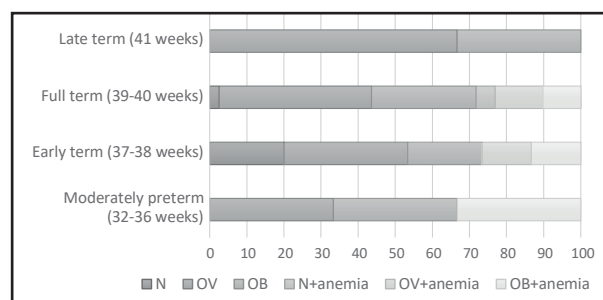


Figure 2.

Classification of Gestational age at delivery (%) according to the combined BMI and anemia status at the end of pregnancy (American College of Obstetrics and Gynecologists definition: moderately preterm [32-36 weeks], early term [37-38 weeks], full term [39-40 weeks], late term [41 weeks]).

and WLZ. Also, those with OB-BMI and normal Hb levels at the end of pregnancy had children with higher scores in WLZ and triceps skinfold (Table V). The mentioned growth patterns (with higher WAZ and WLZ) were not seen in those children whose mothers presented with OV-BMI or OB-BMI with anemia.

DISCUSSION

We documented that more than 50 % of women started pregnancy with a BMI above 25 kg/m² (40 % overweight and 12 % obese), and we observed that only 25 % of the pregnant women sample achieved an adequate GWG. In the case of those women who started pregnancy with a BMI > 25 kg/m², more than 20 % accumulated excessive GWG. Within these two characteristics, pre-pregnancy BMI status and GWG, at the end of pregnancy we estimated that the mean Hb levels were 1.5 mg/dL lower for pre-pregnancy OB-BMI women with excessive GWG compared to those with pre-pregnancy OB-BMI women with insufficient GWG (12.1 g/dL vs 13.3 g/dL, $p = 0.04$).

Importantly, there is a normal reduction of Hb during pregnancy due to plasma volume expansion at the end of 1st trimester; based on a review, Wawer et al. suggested that pre-pregnancy obesity and overweight carry a greater risk of anemia (iron deficiency) for the mother (29). Some epidemiological studies have documented that overweight women have an increased risk of low iron status and higher hepcidin levels and maternal inflammation (15,30). Furthermore, a study of two cohorts in Indonesia and Ghana showed that higher BMI in early pregnancy was positively associated with Hb and reduced risk of anemia, but in that study the GWG was not considered in the models, and women had lower mean pre-pregnancy BMI than in our sample (31).

The possible explanations for why excessive GWG in pregnant women with pre-pregnancy obesity can reduce Hb levels are 1) poor dietary quality, diets restricted in total iron or animal-source iron, and high density-caloric diets, common in the Mexican population (32); 2) increased iron requirements during pregnancy, or impaired iron absorption related to higher hepcidin levels resulting from obesity-related chronic low-grade inflammation (8,13,33).

Table IV. Predictive margins and 95 % CI of the linear prediction of hemoglobin levels (n = 108)

Combination of pre-pregnancy BMI and GWG	Adjusted Hb prediction (g/dL)	Std err	95 % CI	
N-BMI + insufficient GWG	11.8	0.2	11.4	12.3
N-BMI + adequate GWG	12.2	0.3	11.5	12.9
N-BMI + excessive GWG	12.5	0.5	11.5	13.6
OV-BMI + insufficient GWG	12.1	0.3	11.5	12.8
OV-BMI + adequate GWG	12.1	0.2	11.7	12.6
OV-BMI + excessive GWG	12.2	0.3	11.7	12.7
OB-BMI + insufficient GWG	13.3	0.7	11.9	14.8
OB-BMI + adequate GWG	12.7	0.6	11.5	13.9
OB-BMI + excessive GWG	12.1	0.7	10.7	13.5

Model adjusted by (used for margins estimations): mother's age (mean 28.1 years), mother's education (mean 13.3 years), parity (first pregnancy), reported supplement intake (yes, no) and gestational age (28 weeks). Italics indicates significant differences within BMI groups (insufficient GWG).

Table V. Association of the combination of BMI status and anemia (Hb < 11 g/dL) at the end of pregnancy with growth indicators and triceps skin fold in offspring from birth to 3 months of age

Birth (n = 63)													
Distribution at the end of pregnancy		Weight (kg)		WAZ		Length (cm)		LAZ		WLZ		Triceps skinfold (mm)	
	BMI	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Without anemia	Normal (6 %)	3.01	0.21	-1.27	0.70	49.25	1.50	-1.30	0.88	-0.70	1.22		
	Overweight (41 %)	3.32	0.38	-0.24	0.80	49.67	2.34	-0.46	1.09	0.05	0.87		
	Obesity (26.5 %)	3.24	0.39	-0.53	0.89	50.00	1.67	-0.33	1.17	-0.50	1.41		
With anemia	Normal (3 %)	3.00	0.00	-0.57	0.07	49.50	0.71	-0.01	0.66	-0.77	0.68		
	Overweight (12.5 %)	2.90	0.20	-0.91	0.66	49.86	1.68	-0.41	0.84	-1.10	0.53		
	Obesity (11 %)	3.18	0.43	-0.74	1.25	49.93	1.85	-0.55	1.80	-0.38	0.77		
One month (n = 42)													
Without anemia	Normal (6 %)	3.97	0.32	-1.00	0.46	53.95	1.36	-0.50	0.61	-0.85	0.70	5.00	1.80
	Overweight (41 %)	4.26	0.52	-0.45	0.64	53.34	1.87	-0.74	0.69	0.32	0.77	6.53	2.01
	Obesity (26.5 %)	4.18	0.53	-0.51	0.71	52.72	1.63	-0.98	0.72	0.51	0.97	6.96	2.40
With anemia	Normal (3 %)	3.47	0.21	-1.71	0.88	51.95	0.07	-1.26	0.44	-0.95	0.72	4.00	0.00
	Overweight (12.5 %)	3.99	0.80	-0.83	1.25	52.38	1.82	-1.11	0.82	0.20	0.90	6.33	1.15
	Obesity (11 %)	3.94	0.38	-1.08	0.90	52.39	3.43	-1.29	2.02	0.09	1.66	6.50	1.91
Three months (n = 40)													
Without anemia	Normal (6 %)	6.23	0.35	-0.49	0.72	60.88	0.52	-0.68	0.54	-0.01	0.89	8.00	1.15
	Overweight (41 %)	5.90	0.46	-0.40	0.55	60.07	1.33	-0.42	0.65	-0.09	0.43	8.66	2.50
	Obesity (26.5 %)	6.15	0.65	-0.32	0.84	59.83	2.52	-0.82	0.86	0.46	1.07	9.69	2.31
With anemia	Normal (3 %)	5.57	0.55	-1.26	0.12	60.25	2.76	-0.86	0.21	-0.87	0.49	9.25	1.06
	Overweight (12.5 %)	6.24	1.26	-0.05	1.57	59.68	1.59	-0.61	0.82	0.60	1.38	8.83	1.26
	Obesity (11 %)	5.81	0.51	-0.26	0.83	57.68	3.36	-1.27	1.77	1.13	0.87	9.25	0.35
Longitudinal model													
				Coef	p-value			Coef	p-value	Coef	p-value	Coef	p-value
Without anemia	Normal (6 %)			ref				ref		ref		ref	
	Overweight (41 %)	0.12	0.55	0.63	0.07	-0.13	0.87	0.40	0.35	0.62	0.06	1.37	0.20
	Obesity (26.5 %)	0.07	0.72	0.50	0.16	-0.53	0.52	0.23	0.60	0.62	0.07	2.01	0.06
With anemia	Normal (3 %)	-0.39	0.20	-0.25	0.64	-0.69	0.57	0.19	0.78	-0.37	0.46	0.30	0.85
	Overweight (12.5 %)	-0.04	0.88	0.24	0.57	-0.44	0.65	0.27	0.60	0.16	0.69	1.24	0.35
	Obesity (11 %)	-0.03	0.89	0.27	0.51	-0.57	0.56	0.19	0.72	0.62	0.14	1.73	0.21

Italics indicate p-values < 0.05 in the regression models of the offspring parameters (reference N-BMI at the end of pregnancy + no-anemia).

We also showed that women can end the pregnancy without anemia and with an N-BMI (6 %), OV-BMI (41 %), or OB-BMI (26.5 %); but also, with anemia with N-BMI (3 %), OV-BMI (12.5 %), or OB-BMI (11 %), which means that one of every 10 pregnant women presented obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and anemia ($\text{Hb} < 11 \text{ g/L}$) at delivery. This agrees with the combined prevalence of overweight and anemia in women of reproductive age reported by The Mexican National Health and Nutrition Survey (19).

Regarding offspring outcomes at birth, we did not find a significant difference in weight and length according to the combinations of mother's BMI and anemia. This result is similar to the findings in the cohorts from Indonesia and Ghana where adverse outcomes at delivery were not found (31). However, when we explored in the longitudinal model (birth to 3 months old) in offspring's growth trajectories, we found a statistical difference in the weight for age Z score, which was greater in offspring from women with OV-BMI and normal Hb levels. Overweight and mothers living with obesity and normal Hb levels had offspring with higher Z scores of weight for age, weight for length and triceps skinfold from birth up to 3 months old. All of these parameters are related to a higher risk of obesity and cardiometabolic alterations in childhood as have been shown in previous cohorts (34, 35), including a Mexican cohort from the same socioeconomic strata (36).

When constructing the database, we observed that only 11 % of the revised medical files had recorded Hb levels in the antenatal visits; these data are relevant as we expected to have this information for all pregnant women at least once. The number of antenatal visits was on average surprisingly low at 2 (range 1 to 5), which also reflects that most of the pregnant women included in this report did not meet the WHO recommended minimum of 4 and optimally 8 antenatal visits. This also has to be seen in the light of the fact that the vast majority of pregnant women in Mexico (98.7 %) attend antenatal care, and they are in contact with the healthcare system (21), but this contact is not always during the first weeks of pregnancy, when the prenatal programs are supposed to be initiated as folic acid and iron supplementation.

STRENGTHS AND LIMITATIONS

The main strength of the study is the longitudinal design, with repeated measures during pregnancy and after birth, which allowed us to establish temporality in the reported associations. A limitation of the study is that we did not measure ferritin or iron stores, but only Hb as the parameter commonly measured in IMSS clinics; however, it has been documented that $> 50 \%$ of anemia in pregnancy is due to iron deficiency (37). Furthermore, pre-pregnancy BMI was self-reported, which can produce an error in the estimations; nevertheless, a previous study has documented that it can explain 88 % of the variance in estimated pre-gravidae weight (38), and it can produce an underestimation of overweight and obesity (39), which means that our results could be stronger with an objective measure. Finally, the relatively small sample size limits the power of our analysis, but when compared to the rest of the cohort, we observed no statistically significant differences, except for one variable, reflecting internal validity.

IMPLICATIONS FOR THE HEALTH SYSTEM

These results should be taken into consideration at prenatal care, especially when the current health system is facing larger numbers of overweight or obese pregnant women. Identifying women not only with overweight/obesity but also with its combination with anemia represents a new challenge to health services and an increasing problem, as approximately 1 of every 10 pregnant women could probably have both conditions in pregnancy. It is well established that both maternal over- and under-nutrition, including micronutrient deficiencies leading to anemia, increase the risk of non-communicable disease in the offspring via fetal programming (40).

As women are often highly motivated for behavioral changes, especially when associated with benefits to their offspring, consequently, intervening at this stage of the life-course has the potential of a significant impact on the future health of both mother and her offspring.

CONCLUSION

Our results suggest that excessive GWG is associated with having lower Hb levels at the end of pregnancy among women living with obesity. Additionally, newborns presented higher scores in weight for age, weight for length, and triceps skinfold from birth to 3 months of age, parameters related to childhood obesity, when mothers presented overweight and obesity only, but not in those mothers with overweight or obesity and with anemia.

CONTRIBUTION TO AUTHORSHIP

AC and IRS, contributed to study design, conceptualization, data analysis, interpretation, and drafted and revised manuscript. HLF, supported and verified statistical analysis, contributed to interpretation of results. IBC, LGG, KKN, AGA, contributed to conceptualization, interpretation, and critically revising the manuscript. LAJ, contributed to data acquisition, drafting and editing the manuscript. DLC, JRD contributed to study design, conceptualization, funding acquisition, and editing the manuscript. All authors: discussed results, commented and approved the final manuscript.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests. DLC has participated in consultancy meetings in Mexico paid by Novo Nordisk Mexico. LGG and KKN are both employed at Ste-no Diabetes Center Copenhagen, a public hospital and research institution under the Capital Region of Denmark, which is partly funded by a grant from Novo Nordisk Foundation. ICB is a consultant and former board member at World Diabetes Foundation, which is supported financially by the Novo Nordisk Foundation.

REFERENCES

- Barquera S, Hernandez-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. *Ensanut* 2018;19. *Salud Publica Mex* 2020;62:682-92. DOI: 10.21149/11630
- Hinkle SN, Sharma AJ, Kim SY, Park S, Dalenius K, Brindley PL, et al. Prepregnancy obesity trends among low-income women, United States, 1999-2008. *Matern Child Health J* 2012;16:1339-48. DOI: 10.1007/s10995-011-0898-2
- Rauh K, Kunath J, Rosenfeld E, Kick L, Ulm K, Hauner H. Healthy living in pregnancy: a cluster-randomized controlled trial to prevent excessive gestational weight gain - rationale and design of the GeliS study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:119. DOI: 10.1186/1471-2393-14-119
- Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:53-64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3
- Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1025-36. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0
- Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, Crowe L, Jones D, Robalino S, et al. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2017;18:293-308. DOI: 10.1111/obr.12489
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis G. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010;341:c3428. DOI: 10.1136/bmj.c3428
- Cepeda-Lopez AC, Aeberli I, Zimmermann MB. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. *Int J Vitam Nutr Res* 2010;80:263-70. DOI: 10.1024/0300-9831/a000033
- Tussing-Humphreys LM, Liang H, Nemeth E, Freels S, Braunschweig CA. Excess adiposity, inflammation, and iron-deficiency in female adolescents. *J Am Diet Assoc* 2009;109:297-302. DOI: 10.1016/j.jada.2008.10.044
- Moayeri H, Bidad K, Zadhoush S, Gholami N, Anari S. Increasing prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents (Tehran Adolescent Obesity Study). *Eur J Pediatr* 2006;165:813-4. DOI: 10.1007/s00431-006-0178-0
- Cepeda-Lopez AC, Osendarp SJ, Melse-Boonstra A, Aeberli I, Gonzalez-Salazar F, Feskens E, et al. Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *Am J Clin Nutr* 2011;93:975-83. DOI: 10.3945/ajcn.110.005439
- Berglund SK, Garcia-Valdes L, Torres-Espinola FJ, Segura MT, Martinez-Zaldivar C, Aguilar MJ, et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health* 2016;16:207. DOI: 10.1186/s12889-016-2809-3
- Cepeda-Lopez AC, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB, Herter-Aeberli I. In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1389-97. DOI: 10.3945/ajcn.114.099218
- Phillips AK, Roy SC, Lundberg R, Guilbert TW, Auger AP, Blohowiak SE, et al. Neonatal iron status is impaired by maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *J Perinatol* 2014;34:513-8. DOI: 10.1038/jp.2014.42
- Jones AD, Zhao G, Jiang YP, Zhou M, Xu G, Kaciroti N, et al. Maternal obesity during pregnancy is negatively associated with maternal and neonatal iron status. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:918-24. DOI: 10.1038/ejcn.2015.229
- Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H, Florido J, Rusanova I, Miranda MT, et al. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:571-8. DOI: 10.1038/ijo.2015.3
- Mejia-Rodriguez F, Mundo-Rosas V, Rodriguez-Ramirez S, Hernandez FM, Garcia-Guerra A, Rangel-Baltazar E, et al. High prevalence of anemia in Mexican women in poverty, Ensanut 100k. *Salud Publica Mex* 2019;61:841-51. DOI: 10.21149/10558
- Rahmati S, Delpishe A, Azami M, Hafezi Ahmadi MR, Sayehmiri K. Maternal Anemia during pregnancy and infant low birth weight: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017;15:125-34. DOI: 10.29252/ijrm.15.3.125
- Jones AD, Mundo-Rosas V, Cantoral A, Levy TS. Household food insecurity in Mexico is associated with the co-occurrence of overweight and anemia among women of reproductive age, but not female adolescents. *Matern Child Nutr* 2017;13. DOI: 10.1111/mcn.12396
- Kroker-Lobos MF, Pedroza-Tobias A, Pedraza LS, Rivera JA. The double burden of undernutrition and excess body weight in Mexico. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1652S-1658S. DOI: 10.3945/ajcn.114.083832
- Heredia-Pi I, Servan-Mori E, Darney BG, Reyes-Morales H, Lozano R. Measuring the adequacy of antenatal health care: a national cross-sectional study in Mexico. *Bull World Health Organ* 2016;94:452-61. DOI: 10.2471/BLT.15.168302
- Ramirez-Silva I, Perez Ferrer C, Ariza AC, Tamayo-Ortiz M, Barragan S, Batis C, et al. Infant feeding, appetite and satiety regulation, and adiposity during infancy: a study design and protocol of the 'MAS-Lactancia' birth cohort. *BMJ Open* 2021;11:e051400. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051400
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
- WHO: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
- IOM: Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) and Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. US Institute of Medicine; 2009.
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. In *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Ginebra: World Health Organization; 2011.
- ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1139-40. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a
- de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF, le Comité de nutrition de la Societe francaise de p: (WHO growth standards for infants and young children). *Arch Pediatr* 2009;16:47-53. DOI: 10.1016/j.arcped.2008.10.010
- Wawer AA, Hodyl NA, Fairweather-Tait S, Froessler B. Are Pregnant Women Who Are Living with Overweight or Obesity at Greater Risk of Developing Iron Deficiency/Anaemia? *Nutrients* 2021;13. DOI: 10.3390/nu13051572
- Herter-Aeberli I, Thankachan P, Bose B, Kurpad AV. Increased risk of iron deficiency and reduced iron absorption but no difference in zinc, vitamin A or B-vitamin status in obese women in India. *Eur J Nutr* 2016;55:2411-21. DOI: 10.1007/s00394-015-1048-1
- Mocking M, Savitri AI, Uiterwaal C, Amelia D, Antwi E, Baharuddin M, et al. Does body mass index early in pregnancy influence the risk of maternal anaemia? An observational study in Indonesian and Ghanaian women. *BMC Public Health* 2018;18:873. DOI: 10.1186/s12889-018-5704-2
- Aburto TC, Pedraza LS, Sanchez-Pimienta TG, Batis C, Rivera JA. Discretionary Foods Have a High Contribution and Fruit, Vegetables, and Legumes Have a Low Contribution to the Total Energy Intake of the Mexican Population. *J Nutr* 2016;146:1881S-1887S. DOI: 10.3945/jn.115.219121
- Cook JD, Dassenko SA, Lynch SR. Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:717-22. DOI: 10.1093/ajcn/54.4.717
- Corvalan C, Uauy R, Stein AD, Kain J, Martorell R. Effect of growth on cardiometabolic status at 4 y of age. *Am J Clin Nutr* 2009;90:547-55. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27318
- Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. *Pediatrics* 2009;123:1177-83. DOI: 10.1542/peds.2008.1149
- Ramirez-Silva I, Rivera JA, Trejo-Valdivia B, Stein AD, Martorell R, Romieu I, et al. Relative Weight Gain Through Age 4 Years Is Associated with Increased Adiposity, and Higher Blood Pressure and Insulinemia at 4-5 Years of Age in Mexican Children. *J Nutr* 2018;148:1135-43. DOI: 10.1093/jn/nxy068
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Nutrition Impact Model Study G: Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013;1:e16-25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
- Yu SM, Nagey DA. Validity of self-reported pregravid weight. *Ann Epidemiol* 1992;2:715-21. DOI: 10.1016/1047-2797(92)90016-J
- Hernandez-Barrera L, Trejo Valdivia B, Tellez-Rojo MM, Barquera S, Munoz-Manrique C. Validity assessment of self-reported weight and its correction process among Mexican adult women of reproductive age. *PLoS One* 2020;15:e0235967. DOI: 10.1371/journal.pone.0235967
- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X



Trabajo Original

Otros

Recomendaciones sobre el uso de la telemedicina aplicada a la patología nutricional *Recommendations on the use of telemedicine as applied to nutritional pathology*

Ángel Luis Abad González¹, Miguel Civera Andrés², María Argente Pla³, Katherine García Malpartida³, Josefina Olivares Alcolea⁴, José Ramón Domínguez Escribano⁵, Mercedes Ferrer Gómez⁶, Margarita González Boillos⁷, Elena Hervás Abad⁸, Guillermo Iván Negueruela Avella⁹, Juan Ramón Urgelés Planella (*in memoriam*)¹⁰, Silvia Veses Martín¹¹, Carlos Sánchez Juan¹²

¹Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ⁵Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de San Juan. San Juan de Alicante, Alicante. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁷Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. ⁸Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. ⁹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario del Vinalopó. Elche, Alicante. ¹⁰Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. ¹¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ¹²Departamento de Medicina. Universitat de València. Valencia

Resumen

Introducción: la telemedicina puede mejorar la calidad asistencial y el uso de recursos. La pandemia de COVID-19 ha hecho necesaria su implementación en la práctica habitual. Por ello, un grupo de endocrinólogos de la Comunidad Valenciana, Murcia y Baleares creó un comité para su desarrollo.

Objetivos: establecer unas recomendaciones para mejorar la calidad de la consulta de patología nutricional y diseñar unos indicadores para su gestión.

Metodología: se siguió la metodología Delphi con participación de 13 profesionales con el fin de alcanzar el mayor consenso. Para ello se circuló un cuestionario de 16 puntos en 3 rondas: en la primera se estableció el grado de consenso; en la segunda, los participantes tuvieron acceso a los resultados de la primera y respondieron a las cuestiones planteadas. Se consideró que había acuerdo si el consenso era $\geq 75\%$ de los participantes, y que existía acuerdo fuerte si este era $\geq 90\%$. Además, se estableció la temática de los indicadores de calidad. En la tercera se desarrollaron dichos indicadores.

Resultados: tras 3 rondas y una reunión de revisión se establecieron los sobre aspectos organizativos 5 recomendaciones con acuerdo fuerte; sobre los aspectos administrativos, 6 recomendaciones con acuerdo fuerte y 4 con acuerdo. Se seleccionaron 8 indicadores de calidad que se desarrollaron en formato de fichas.

Conclusiones: este documento recopila una serie de recomendaciones sobre cuestiones, necesidades y requisitos a tener en cuenta para una consulta telemática de calidad al paciente con patología nutricional. Así mismo, se han desarrollado unos indicadores para mejorar la calidad asistencial.

Palabras clave:

Telemedicina. Teleconsulta.
Indicador de calidad.
Calidad asistencial
sanitaria. Nutrición clínica.
Procesos de gestión
sanitaria.

Recibido: 27/10/2021 • Aceptado: 27/01/2022

Avala: este documento ha sido avalado por la Sociedad Murciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SMEDyN) y la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SVEDyN).

Agradecimientos: los autores agradecen a Abbott Laboratories S.A. —especialmente al Dr. Germán Guzmán Rolo y a D. Juan Moro Hernández— su colaboración y asistencia en la logística de las reuniones y en la redacción médica. Abbott Laboratories SA no intervino, o influyó, de ninguna manera ni en el planteamiento, ni en los objetivos, ni en las conclusiones alcanzadas en este trabajo.

Conflictos de intereses: todos los autores declaran no tener conflictos de intereses en la realización de este documento.

Abad González ÁL, Civera Andrés M, Argente Pla M, García Malpartida K, Olivares Alcolea J, Domínguez Escribano JR, Ferrer Gómez M, González Boillos M, Hervás Abad E, Negueruela Avella GI, Urgelés Planella JR (*in memoriam*), Veses Martín S, Sánchez Juan C. Recomendaciones sobre el uso de la telemedicina aplicada a la patología nutricional. *Nutr Hosp* 2022;39(4):863-875

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03923>

Correspondencia:

Ángel Luis Abad González. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante
e-mail: angeluis1024@gmail.com

Abstract

Introduction: telemedicine can improve the standards of clinical care and use of resources. The COVID-19 pandemic has required its implementation in routine practice. For this reason, a group of endocrinologists from Valencia, Murcia and the Balearic Islands created a committee for its development.

Objectives: to establish recommendations in order to improve the quality of consultation in nutritional disorders, and to create indicators for its management.

Methodology: the Delphi methodology was followed with the participation of 13 professionals in order to reach the widest consensus. A 16-item questionnaire was distributed within 3 rounds: in the first round, the degree of consensus was established; in the second round, the participants responded to the posed questions after having access to the first-round results. Agreement was considered if $\geq 75\%$ participants reached consensus, while strong agreement was considered if consensus was reached by $\geq 90\%$. In addition, quality indicators were established. In a third round, these indicators were developed.

Results: after 3 rounds and a revision 5 recommendations with strong agreement were established based on organizational aspects. Regarding administrative aspects, 6 recommendations with strong agreement were established while 4 recommendations reached the level of agreement. Eight quality indicators were selected and developed.

Conclusions: this document compiles a list of recommendations about needs and requirements to be taken into account for a quality telematic consultation in patients with nutritional disorders. In addition, health care quality indicators have been created and developed.

Keywords:

Telemedicine. Remote consultation. Quality indicator. Quality of health care. Clinical nutrition. Process assessment (health care).

INTRODUCCIÓN

La telemedicina (TM) es la prestación de servicios de atención de la salud mediante el uso de las tecnologías de la información y comunicación que se realizan cuando el profesional de la salud y el paciente —o dos profesionales de la salud— no están en el mismo lugar (1-6). Estas nuevas tecnologías, en concreto la atención no presencial por consulta telemática o teleconsulta (TC) mediante teleconferencia o videoconferencia, pueden mejorar la calidad de los procesos asistenciales de las patologías endocrino-metabólicas y nutricionales, muchas de ellas crónicas, y optimizar el uso de los recursos sanitarios, haciéndolos más eficientes (4-7).

Situaciones excepcionales, como la pandemia por COVID-19 (1-7), han demostrado que la “salud digital” es una manera eficaz de atender a los pacientes desde cualquier lugar y hora (1,2,4-7). La situación sanitaria, social y económica generada por dicha pandemia supone un incentivo para ampliar de forma considerable el uso de la TC en pacientes que habitualmente vemos de forma presencial en las consultas de endocrinología y nutrición. Sin embargo, a la hora de implantar esta nueva modalidad asistencial es clave una buena planificación para ofrecer la mejor atención a los pacientes (1,4,6-8).

Una vez implantada, será necesario hacer un seguimiento y evaluación de dicha actividad asistencial mediante el uso de indicadores de gestión (9-11). Un indicador de salud es un parámetro cuantitativo que permite conocer y monitorizar la calidad del servicio que presta cualquier unidad de gestión clínica y que también permite revisar aquellos aspectos relevantes del funcionamiento de esta (9,11).

Por todo ello, y siendo la nutrición clínica una parte muy importante de la actividad asistencial en endocrinología, un grupo de endocrinólogos de la Comunidad Valenciana, la Región de Murcia y las Islas Baleares decidimos crear un comité de trabajo con la intención de que la atención nutricional mediante TC sea una actividad con la mayor calidad posible. El objetivo principal de este documento es desarrollar la TC en nutrición, ajustándola a las necesidades de profesionales y pacientes desde un punto de vista

práctico y realista. El segundo objetivo fue el desarrollo de unos indicadores de calidad de esta consulta telemática de nutrición clínica (CTNC) que permitan la toma de las decisiones más pertinentes para su gestión tras el análisis detallado de los mismos. En ambos objetivos se tomó como referencia el documento de TC de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) (7) para conseguir una asistencia nutricional innovadora, humana, eficiente y de calidad, que incluye: fichas de protocolos para la valoración de varias patologías nutricionales, criterios de inclusión y exclusión de este modelo asistencial e indicadores de calidad.

Las conclusiones de este grupo de trabajo en los diversos apartados relacionados con la CTNC se expresan en el apartado de resultados con el grado de consenso alcanzado; además, se sugieren finalmente unos indicadores que permitan evaluar esta actividad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio siguió la metodología Delphi (12) con la participación de 13 profesionales sanitarios especialistas en endocrinología y nutrición —con especial dedicación a la consulta de nutrición clínica y dietética— de diferentes hospitales de Murcia, Comunidad Valenciana e Islas Baleares. Por tratarse de un estudio cualitativo y no cuantitativo, no se fijó el número de investigadores seleccionados en función del error probabilístico. Se persiguió alcanzar un consenso entre los profesionales sanitarios implicados y para ello se circuló un cuestionario de 16 puntos en 3 rondas: en la primera se estableció el grado de consenso existente entre el colectivo; en la segunda, los participantes tuvieron acceso a los resultados obtenidos en la primera ronda y, una vez conocidos estos, respondieron de nuevo a las cuestiones planteadas. En la tercera se desarrollaron los indicadores de calidad de una TC con un grupo de trabajo específico, creado exprofeso entre el grupo de participantes del proyecto. Por último, se validó el texto final entre todos los profesionales involucrados. Los autores desarrollaron estas recomendaciones partiendo de una búsqueda exhaustiva de la literatura científica y de su propia experiencia.

Los participantes fueron instados a responder a un cuestionario sobre diversos aspectos relacionados con la CTNC mostrando su grado de acuerdo o desacuerdo con cada una de las 16 cuestiones planteadas, que se dividían entre aspectos organizativos, clínicos y administrativos de la consulta, y una serie de indicadores de calidad que permitieran evaluar dicha actividad.

Se consideró, de modo similar a otros trabajos, que había acuerdo si el grado de consenso era mayor o igual al 75 % de los participantes y que existía acuerdo fuerte si este porcentaje era mayor o igual al 90 %.

En la segunda ronda se preguntó, además, por la temática de los indicadores que podrían ser de utilidad para evaluar la gestión de la calidad de una CTNC. Inicialmente se seleccionaron diez áreas de especial relevancia, que se ordenaron según el grado de importancia y utilidad gracias a la puntuación que cada uno de los miembros del grupo hizo de cada uno de ellos, siendo 1 la puntuación del indicador menos relevante y 10 la del más relevante. Una vez se dispuso de la selección inicial de la temática de los indicadores, ordenados de mayor a menor importancia, se procedió a establecer el número mínimo para su desarrollo, siendo el número consensuado el de seis. Con posterioridad y por decisión del grupo de trabajo específico, se ampliaron a ocho los indicadores para, de este modo, incluir indicadores que recogieran la percepción de la calidad de la atención percibida por parte de los pacientes atendidos de forma no presencial.

Finalmente, en la tercera y última ronda, el grupo de trabajo específico desarrolló los indicadores de calidad según un modelo preestablecido de ficha, que recogía los siguientes aspectos: nombre del indicador, definición, fundamento, servicio/área, tipo de indicador, criterio, estándar, fuente de datos, responsable de la medición, periodicidad de la medición, definición de términos, bibliografía y grado de recomendación de acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (13).

RESULTADOS

Tras las 3 rondas descritas previamente y una reunión de revisión final del trabajo realizado, el conjunto de profesionales involucrados llegó al siguiente consenso:

ASPECTOS ORGANIZATIVOS CLÍNICOS

1. En general, las primeras visitas de patología nutricional deben realizarse de forma presencial, si bien cualquier patología nutricional puede, en algún momento de su evolución, beneficiarse de una atención no presencial. ACUERDO FUERTE (93 %). En este sentido conviene recordar la premisa hecha por la Organización Médica Colegial (OMC) y el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CG-COM) en el Documento de Telemedicina en el Acto Médico: "El médico debe considerar en todo momento los límites de la telemedicina y recurrir a una consulta presencial ante la mínima duda" (2).

2. En los casos en que sea necesaria la valoración física del paciente, p. ej., la confirmación de una disfagia orofaríngea mediante la realización de una exploración clínica de volumen-viscosidad, no deberán realizarse visitas no presenciales. ACUERDO FUERTE (93 %). Esto coincide con lo postulado por la OMC y el CG-COM: "No considerar candidatos a la telemedicina a aquellos pacientes nuevos que, por su complejidad, precisan una exploración física para su evaluación" (2).
3. El conjunto mínimo de datos que deberá figurar en una visita no presencial será: antecedentes y tratamientos de interés, anamnesis dirigida (incluida encuesta dietética), antropometría mínima referida por el paciente (peso y talla, a ser posible real, pérdida de peso en tiempo determinado), exploraciones complementarias, diagnóstico nutricional (según criterios GLIM), otros diagnósticos de interés, cálculo de requerimientos, y tratamiento nutricional y farmacológico establecido. Sería conveniente la introducción de medidas antropométricas sencillas (circunferencia de la pantorrilla, del brazo, etc.). ACUERDO FUERTE (94 %).
4. Respecto a los tipos de visita no presencial, en general puede haber visitas administrativas, clínicas y protocolos establecidos (como, por ejemplo, interconsulta no presencial para nutrición enteral domiciliaria, NED), aunque frecuentemente pueden combinarse los tres tipos en una única visita. ACUERDO FUERTE (91 %).
5. Respecto a otras consultas no presenciales de las unidades de nutrición clínica y dietética (UNCyD), como las de enfermería y dietistas-nutricionistas, es conveniente su implementación progresiva, preferentemente con visitas de seguimiento. ACUERDO FUERTE (92 %). Creemos interesante citar la recomendación del documento de Teleconsulta en Endocrinología y Nutrición en tiempos de la pandemia de COVID-19 y más allá de la SEEN: "La teleasistencia se ha presentado como una necesidad y una obligación en tiempos de pandemia y ahora debe potenciarse como un escenario asistencial complementario a otros más clásicos" (7).

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS GENERALES

1. Las CTNC, a pesar de sus características diferenciales, tienen un nivel de complejidad similar o incluso superior al de las consultas presenciales. ACUERDO FUERTE (99 %).
2. El tiempo disponible para su realización debe ser el mismo que el asignado a una consulta presencial. ACUERDO FUERTE (96 %). Ambas recomendaciones son muy importantes y deben ser reconocidas por la dirección-administración a la hora de la organización y evaluación de la asistencia. De hecho, el Documento de Telemedicina en el Acto Médico de la OMC y el CG-COM considera: "La actividad no presencial debe ser considerada de igual importancia que la clásica ya que necesita tiempo y reflexión por parte de médico y paciente para evitar errores y precipitaciones, con la dificultad sobreañadida de no contar con una exploración física ni con la comunicación no verbal, que tan importantes son en el acto médico" (2).

3. Consideramos adecuado que el porcentaje concreto de visitas no presenciales respecto al total en la organización de la agenda de consultas externas de patología nutricional (en general, del 25-50 %) se decida de manera individualizada según las características específicas de cada consulta (complejidad, movilidad de los pacientes, etc.). ACUERDO FUERTE (95 %).
4. Los pacientes deberán estar previamente informados de la próxima realización de una consulta no presencial en cuanto a día concreto y hora aproximada, siendo esta consulta en un día único y fijo a la semana: ACUERDO FUERTE (90 %).
5. Consideramos como “no respuesta a una citación en una CTNC” a tres llamadas sin contestar a lo largo de la jornada elegida para la resolución de la consulta telemática. ACUERDO (86 %).
6. En el caso de no respuesta a una citación en una CTNC por parte del paciente, el consenso alcanzado recomienda recitar en otro día, lo más pronto posible, para la resolución del caso. Si no hay respuesta a esa segunda cita, y dado que el paciente o el cuidador principal ya estaban informados previamente de esta visita telemática concertada, ellos serán los encargados de contactar con la UNCyD para resolver la consulta pendiente, siguiendo las vías habituales establecidas. ACUERDO (76 %).
7. Tras finalizar la CTNC, consideraremos necesario remitir al paciente —por el canal previamente establecido en cada centro sanitario— un informe de la visita no presencial, así como la documentación que se genere: analíticas, interconsultas a otros servicios, citaciones de exploraciones complementarias, cita de la próxima consulta y tipo de consulta (presencial o telemática), informe justificante de la consulta, etc. ACUERDO (89 %). Con esta medida se pretende asegurar que la información de que necesita disponer el paciente tras la finalización de la CTNC quede recogida en un documento, facilitándose así la seguridad del acto médico realizado. Del mismo modo, el paciente conocerá todos aquellos estudios que sea necesario realizar de cara a la siguiente consulta.
8. Dentro de la visita no presencial o TC, la videoconferencia aporta grandes ventajas sobre la teleconferencia y creemos que deberá estar disponible siempre que sea posible. NO ACUERDO (69 %). Al establecerse un vínculo visual con el paciente se fortalece la relación clínico-paciente más allá del contacto telefónico exclusivo. Permite obtener más información del caso, p. ej., la valoración de la presencia de edemas, y contribuye a una mejor comprensión, por parte del paciente, del acto médico realizado. Para garantizar la confidencialidad de las imágenes, la información o cualquier otro hecho relevante que se genere en dicha consulta, se deberán usar tecnologías que permitan la máxima seguridad. La SEEN, en su documento Teleconsulta en Endocrinología y Nutrición en tiempos de la pandemia COVID-19, recomienda el uso de plataformas o aplicaciones que cuenten con cifrado de extremo a extremo (7).
9. Los participantes consideraron adecuado que el uso de determinadas herramientas, y otros aspectos a considerar, sería especialmente útil para el desarrollo y óptimo funcionamiento de estas consultas. En este sentido se solicita disponer de: a) un teléfono móvil que permita el uso de aplicaciones útiles para el proceso y que se emplee para atender consultas y necesidades de los pacientes; b) un correo corporativo a disposición de los pacientes; c) personal administrativo para su gestión. ACUERDO (86 %). Para poder desarrollar el máximo potencial posible en este tipo de consultas es necesario disponer de aquellos dispositivos, aplicaciones digitales y recursos que sean precisos. En este punto del documento se establecieron, por consenso entre el grupo, las necesidades básicas de recursos tecnológicos necesarios para el adecuado desarrollo de este tipo de consulta.
10. Tras una CTNC, estimamos adecuado que la elección de un seguimiento de tipo presencial o de tipo telemático la establezca el clínico responsable, como en todo acto médico, y según lo considere oportuno por las características del caso. Consideramos la consulta presencial el “patrón oro” en la atención sanitaria, pero son evidentes también los beneficios que aportan las consultas no presenciales. En este sentido, coincidimos plenamente con lo expresado por la Comisión Central de Deontología del CG-COM, en su Documento de Telemedicina, que la CTNC, como acto médico que es, “...siempre será el médico quien interprete la situación y decida la respuesta adecuada que ofrecerá a cada paciente...” (2). ACUERDO FUERTE (99 %).
11. Con un grado de consenso elevado se recuerda a las Administraciones Sanitarias, la obligación de hacer cumplir en los protocolos de TM todos los requisitos legales, regionales, nacionales y europeos (ACUERDO FUERTE (96 %)) y de facilitar la tecnología necesaria que garantice la mejor calidad asistencial y el cumplimiento de la normativa legal. ACUERDO FUERTE (99 %). Estimamos adecuado y pertinente lo manifestado en el Documento de Telemedicina en el Acto Médico de la OMC: “...las Administraciones Sanitarias... establecerán las herramientas técnicas y regulaciones adecuadas para el uso de la telemedicina en la actividad profesional del facultativo en las condiciones de seguridad exigidas.” (2).

INDICADORES DE INTERÉS EN UNA CONSULTA DE TELEMEDICINA DE UNA UNIDAD DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y DIETÉTICA

Los temas a desarrollar en cuanto a indicadores de gestión tras las rondas previas fueron: porcentaje de diagnósticos de patología nutricional, demoras, pacientes portadores de sonda para nutrición, pacientes portadores de ostomía, prescripción de NED, ratios primeras/sucesivas, satisfacción del usuario y aceptación de la continuación de una CTNC. Con ello, la relación de indicadores de gestión de calidad elegidos finalmente se refleja en la tabla I. El desarrollo de estos indicadores se muestra, en forma de fichas, en el Anexo 1.

Tabla I. Relación de indicadores de calidad

1.- Ratio/relación entre visitas primeras y visitas sucesivas de una consulta telemática de nutrición clínica
2.- Demora en la realización de visados de nutrición enteral domiciliaria en una consulta telemática de nutrición clínica
3.- Porcentaje de pacientes diagnosticados de desnutrición relacionada con la enfermedad/total atendidos en una consulta telemática de nutrición clínica
4.- Paciente portador de sonda nasogástrica entre los pacientes con nutrición enteral prolongada de una consulta telemática de nutrición clínica
5.- Pacientes portadores de ostomía para nutrición del total de pacientes atendidos en una consulta telemática de nutrición clínica
6.- Porcentaje de prescripción de nutrición enteral domiciliaria/total atendidos en consulta de telemedicina de nutrición clínica
7.- Satisfacción del usuario con una consulta telemática de nutrición clínica
8.- Aceptación continuación del usuario con una consulta telemática de nutrición clínica

DISCUSIÓN

De un modo progresivo, y de la mano de los avances tecnológicos, la TM tiene un papel cada vez mayor en la asistencia sanitaria, siendo fundamental su empleo en aquellas ocasiones donde no ha sido posible realizar consultas de modo presencial, o bien especialmente en situaciones de urgencia o catástrofes (2). Así, el primer servicio realizado de TM en España —tal y como lo entendemos en la actualidad— se remonta a 1996 y consistió en una conferencia vía satélite entre el Hospital Gómez-Ulla y el centro médico del destacamento militar localizado entonces en Bosnia-Herzegovina (14).

En nuestro país, por el momento, no existe un marco legal aplicable a la TM que la regule. Aun así, se deben tener en cuenta ciertas consideraciones y referencias legales vigentes en la actualidad, como son: la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, que regula la autonomía del paciente así como sus derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y su dispensación; la Ley 34/2002, de 11 de julio, de servicios de la información y de comercio electrónico, y el Reglamento UE 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas respecto al tratamiento de datos personales (15-18). Así mismo, es necesario considerar los aspectos éticos involucrados en la protección de datos de carácter personal en los medios digitales (19).

Con el paso de los años y la incorporación de nuevas herramientas tecnológicas, como ha sido la historia clínica electrónica, se han desarrollado distintas modalidades de TM en los servicios de endocrinología que han facilitado una mejora en la atención de distintas patologías, como, por ejemplo, el caso de la TC para la indicación y prescripción de la nutrición enteral domiciliaria.

Históricamente, en Europa, la mayoría de las consultas de TM realizadas han tenido como objetivo, en primer lugar, aspectos

relacionados con la prevención de enfermedades y, en segundo lugar, con el tratamiento de las mismas. Es este sentido, la mayor utilidad de este tipo de consulta se ha puesto de manifiesto en el seguimiento y manejo de pacientes crónicos y en Atención Primaria (20,21).

La pandemia actual de COVID-19 obligó a los sistemas sanitarios a limitar la atención sanitaria presencial a las situaciones que estrictamente fueran necesarias, potenciando toda acción que pudiese realizarse mediante TM. Por otro lado, este beneficio demostrado en esta situación excepcional pone de manifiesto el hecho de que este tipo de consultas, de un modo u otro, va a incorporarse definitivamente a nuestros sistemas de salud (22). Desde el inicio de su implementación, la organización de esta atención, del modo más seguro y eficaz, se convirtió en una necesidad en la práctica asistencial diaria (23). Esta es la idea que motivó la elaboración de unas recomendaciones que recogieran aquellas ideas, premisas y principios prácticos a tener en consideración en una consulta de TC en el ámbito de la nutrición clínica y realizada por un grupo de clínicos con experiencia en la misma. Por otro lado, la implementación de una consulta de TM debe realizarse acorde con los mejores estándares de calidad existentes para estar a la altura de unos tiempos actuales en los que los pacientes, los profesionales sanitarios y los gestores están cada vez más preparados, son más responsables y exigen la incorporación a la práctica asistencial habitual de los avances tecnológicos ya disponibles y utilizados en la vida cotidiana. Valorar sus efectos en los resultados de salud inmediatos, intermedios y a largo plazo, así como su impacto en el proceso asistencial del paciente desnutrido o en riesgo de desnutrición, precisa de la comparación de lo que se hace en el día a día con unos referentes teóricos preestablecidos (estándares). Del análisis y estudio de las discrepancias entre el día a día y los objetivos teóricos deseados surgirá la información que permitirá valorar las áreas de mejora y pondrá en valor aquello que

se realiza de modo adecuado. En ese sentido, el desarrollo de unos indicadores de calidad facilitará la evaluación y control del proceso. Con esta premisa se desarrollaron unos indicadores, en forma de fichas, que recogieran adecuadamente las características, los requisitos y la información necesarios. Este desarrollo incluye aspectos tales como la relevancia del indicador, que esté basado en la evidencia científica, su flexibilidad y adaptación al día a día asistencial, su integración con los sistemas informáticos empleados y la posibilidad de establecer comparaciones entre centros que permitan el “benchmarking” (7).

CONCLUSIONES

La atención no presencial de pacientes con patologías endocrino-metabólicas y nutricionales es una realidad que, en mayor o menor medida, va a quedar incorporada a la práctica asistencial habitual de las unidades de nutrición clínica y dietética. Esta TM, aplicada a la patología nutricional, servirá para complementar a la atención presencial y proporcionar más y mejores cuidados, y permitirá extender el beneficio de la atención nutricional a una mayor cantidad de pacientes.

Este documento recopila —en forma de recomendaciones— aquellas cuestiones, necesidades, requisitos y aspectos a tener en cuenta que un grupo de expertos en nutrición considera pre-

cisos para una atención de calidad al paciente desnutrido o en riesgo de desnutrición.

Así mismo, se han desarrollado en forma de fichas aquellos indicadores de calidad que, llevados a la práctica, aportarán información precisa para la toma de las decisiones más pertinentes en la gestión de una consulta telemática, tras el análisis detallado de los mismos.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES AL ESTUDIO

Ángel Luis Abad González, Miguel Civera Andrés y Carlos Sánchez Juan han sido los coordinadores del proyecto y redactores del manuscrito. Ángel Luis Abad González, María Argente Pla, Miguel Civera Andrés, Josefina Olivares Alcolea, Katherine García Malpartida y Carlos Sánchez Juan han formado el Grupo de Trabajo específico que han redactado los indicadores de calidad. Ángel Luis Abad González, María Argente Pla, Miguel Civera Andrés, José Ramón Domínguez Escribano, Mercedes Ferrer Gómez, Katherine García Malpartida, Margarita González Boillos, Elena Hervás Abad, Guillermo Iván Negueruela Avella, Josefina Olivares Alcolea, Carlos Sánchez Juan, José Ramón Urgelés Planella y Silvia Veses Martín han participado en las rondas de preguntas, las reuniones y revisiones que han dado base a este documento.

ANEXO 1. FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

1) RATIO ENTRE VISITAS PRIMERAS Y VISITAS SUCESIVAS DE UNA CTNC	
Nombre del indicador	Ratio de primeras/sucesivas en la CTNC
Definición del indicador	Cociente entre las consultas primeras y las consultas sucesivas de una consulta CTNC
Fundamento	Cuantifica la media de visitas necesarias para resolver un episodio de consultas en un paciente. Amplio uso en los acuerdos de gestión. Debe considerarse el grado de cronicidad y morbilidad de la patología a tratar
Fórmula	Número de primeras visitas/número de consultas sucesivas
Servicio/Área	Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética (UNCyD) adscritas. Servicios de admisión y documentación clínica
Tipo de indicador	Proceso.
Criterio	Actividad, resolución y rendimiento de consultas <i>Excepción:</i> ninguna
Estándar	P/S > 0,2
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Servicios de admisión y documentación clínica (UDCA). Coordinador (gestor) de UNCyD
Periodicidad de la medición	Cuatrimestral

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.). FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Definición de términos	<i>Primera consulta:</i> consulta en la que un paciente recibe por primera vez asistencia en régimen ambulatorio en una CTNC. Se consideran como primeras consultas las citas provenientes de: - Atención Primaria - Atención Especializada (incluidas las procedentes de otras organizaciones de servicios de Atención Especializada como son hospitales o ambulatorios). <i>Consultas sucesivas:</i> consultas en las que un paciente recibe asistencia en régimen ambulatorio por una misma entidad patológica, en una CTNC; realizadas mensualmente y que no quedan incluidas en el concepto de primera consulta. Pueden ser: - Sucesiva de resultados: es una consulta sucesiva en la que se valoran las pruebas o exploraciones complementarias solicitadas en la primera consulta - Sucesiva ordinaria/visión: es la consulta sucesiva que no queda incluida en la definición anterior
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (24,25)
2) DEMORA EN LA REALIZACIÓN DE VISADOS NED EN UNA CTNC	
Nombre del indicador	Demora en los visados NED en la CTNC
Definición del indicador	Tiempo de demora en que se realizan los visados de NED en la CTNC, en días
Fundamento	Es necesario que los pacientes en riesgo de desnutrición o desnutridos a los que se prescribe nutrición enteral domiciliaria la reciban lo antes posibles para evitar las complicaciones derivadas de la DRE
Fórmula	Número de días desde que se solicita a la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética un visado de NED hasta que se envía dicho visado a los servicios de inspección
Servicio/Área	Todos los servicios médicos y quirúrgicos del hospital, Atención Primaria y centros sociosanitarios. Servicios de inspección. Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética (UNCyD) adscritas
Tipo de indicador	Proceso
Criterio	Interconsulta telemática a nutrición clínica para visado NED (nutrición enteral domiciliaria)
Estándar	Menos de 7 días
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Servicios de admisión o de documentación clínica del hospital
Periodicidad de la medición	Trimestral
Definición de términos	Consulta telemática: visita no presencial. Demora: retraso en la realización del visado de nutrición enteral
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (26)
3) PORCENTAJE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DRE/TOTAL DE ATENDIDOS EN UNA CTNC	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes diagnosticados de DRE/total atendidos en la CTNC
Definición del indicador	Porcentaje de pacientes diagnosticados de DRE que son atendidos en la CTNC con respecto al total de los pacientes atendidos en la misma
Fundamento	La identificación de pacientes desnutridos permite iniciar precozmente un soporte nutricional adecuado

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.). FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Fórmula	Cociente entre el número de pacientes diagnosticados de DRE x 100 (numerador) y el número de pacientes atendidos en la consulta telemática de nutrición clínica (denominador)
Servicio/Área	Pacientes en seguimiento en la CTNC
Tipo de indicador	Proceso
Criterio	Aplicación de los criterios GLIM para el diagnóstico de DRE
Estándar	> 75 %
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Servicios de admisión y documentación clínica
Periodicidad de la medición	Semestral
Definición de términos	<i>Criterios GLIM</i> Para definir la DRE se aplicarán los criterios GLIM: se trata de un método de diagnóstico nutricional basado en criterios fenotípicos y etiológicos [1] - Criterios fenotípicos: • Pérdida de peso (%): > 5 % en los últimos 6 meses, o > 10 % después de 6 meses • Bajo índice de masa corporal: < 20 kg/m² si < 70 años o < 22 kg/m² si > 70 años • Reducción de la masa muscular, determinada mediante técnicas validadas de medición de la composición corporal - Criterios etiológicos: • Reducción de la ingesta o asimilación de nutrientes: ≤ 50 % de sus requerimientos energéticos > 1 semana, o cualquier reducción durante > 2 semanas, o cualquier condición gastrointestinal crónica que tenga un impacto adverso en la asimilación o absorción de alimentos • Inflamación: enfermedad/lesión aguda o relacionada con la enfermedad crónica • Para establecer el diagnóstico de desnutrición se requieren al menos 1 criterio fenotípico y 1 criterio etiológico <i>Codificación de la desnutrición</i> En función de cada centro. En caso de que esté disponible, se priorizará la codificación CIE-10, que recoge [2]: DESNUTRICIÓN (E40-E46) - Excluye 1: malabsorción intestinal (K90.-), secuelas de desnutrición calórico-proteica (E64.0) - Excluye 2: anemias nutricionales (D50-D53), inanición (T73.0) E40 Kwashiorkor Desnutrición severa con edema nutricional y con despigmentación de piel y cabello Excluye 1: kwashiorkor marásmico (E42) E41 Marasmo nutricional Desnutrición severa con marasmo Excluye 1: kwashiorkor marásmico (E42) E42 Kwashiorkor marásmico Forma intermedia de desnutrición calórico-proteica severa Malnutrición calórica-proteica grave con signos combinados de kwashiorkor y marasmo E43 Malnutrición calórico-proteica grave no especificada. Edema de hambre
Definición de términos	E44 Malnutrición calórico-proteica de grado moderado y leve E44.0 Malnutrición calórico-proteica moderada E44.1 Malnutrición calórico-proteica leve E45 Retraso del desarrollo secundario a malnutrición calórico-proteica: Baja estatura nutricional Retraso de crecimiento nutricional Retraso del desarrollo físico debido a desnutrición E46 Malnutrición calórico-proteica no especificada Desequilibrio calórico-proteico NEOM Malnutrición NEOM Excluye 1: carencia nutricional NEOM (E63.9)

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.). FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (27,28)
4) PACIENTE PORTADOR DE SNG ENTRE PACIENTES CON NE PROLONGADA DE UNA CTNC	
Nombre del indicador	Porcentaje de portadores de SNG en pacientes con NE prolongada
Definición del indicador	Pacientes portadores de SNG para nutrición, durante 6 semanas o más, del total de pacientes con NE por SNG u ostomía atendidos en una CTNC
Fundamento	Conocer el grado de adecuación a la recomendación de disponer de una ostomía para nutrición en el caso de necesidad de un soporte nutricional a largo plazo (6 o más semanas) por sonda
Fórmula	<i>Numerador:</i> número de pacientes portadores de SNG para nutrición x 100. <i>Denominador:</i> total de pacientes con SNG u ostomía para nutrición atendidos en la CTNC
Servicio/Área	Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética (UNCyD) adscritas. Servicios de admisión y documentación clínica
Tipo de indicador	Proceso
Criterio	Conversión de acceso nutricional enteral transitorio (sonda) a definitivo (ostomía). <i>Excepción:</i> no posibilidad de colocación de ostomía por: - Negativa informada de paciente/cuidador responsable - Alto riesgo vital
Estándar	< 30 %
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Servicios de admisión y documentación clínica
Periodicidad de la medición	Semestral
Definición de términos	<i>Sonda nasogástrica:</i> sonda de alimentación nasal en pacientes que necesitan nutrición enteral por un corto periodo de tiempo (hasta 6 semanas) <i>Ostomía para nutrición:</i> procedimiento endoscópico quirúrgico, radiológico o quirúrgico mediante el cual se coloca una sonda, normalmente en estómago o yeyuno, exteriorizada a través del abdomen, para utilizarla como vía de alimentación en los pacientes en que así esté indicado.
Definición de términos	<i>Códigos CIE-10:</i> - Atención a gastrostomía: Z42.1 (CIE-10) - Estado de gastrostomía: Z93.1 (CIE-10) - Inserción de sonda nasogástrica: 0DH67UZ (CIE-10) - Alimentación por sonda nasogástrica: 030G76Z (CIE-10) - Retirada de sonda nasogástrica: 0DPOXUZ y 0DP6XUZ (CIE-10)
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (29)
5) PACIENTES PORTADORES DE OSTOMÍA PARA NUTRICIÓN DEL TOTAL DE PACIENTES ATENDIDOS EN UNA CTNC	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes portadores de ostomía del total de atendidos en una CTNC
Definición del indicador	Cociente entre el número de pacientes portadores de ostomía para nutrición respecto del total de pacientes atendidos en una consulta telemática de nutrición clínica

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.). FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Fundamento	Valora la cronicidad de los pacientes atendidos en una CTNC. Valora la tecnificación de la CTNC
Fórmula	Número de pacientes portadores de ostomía para nutrición x 100/número total de pacientes atendidos
Servicio/Área	Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética adscritas. Consultas externas de servicios/secciones de neurología, cirugía general, oncología
Tipo de indicador	Proceso
Criterio	Vía de administración de los nutrientes. <i>Excepción:</i> ninguna
Estándar	> 5 %
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Servicios de admisión y documentación clínica (UDCA). Coordinador (gestor) de UNCyD
Periodicidad de la medición	Semestral
Definición de términos	<i>Paciente portador de ostomía:</i> paciente que se administra la nutrición total o parcialmente mediante un acceso enteral permanente. Se consideran ostomías: - Gastrostomía percutánea (endoscópica, radiológica, quirúrgica) - Yeyunostomía (endoscópica, radiológica, quirúrgica) <i>Total de pacientes atendidos:</i> número de pacientes atendidos en una consulta telemática de nutrición clínica
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (29)
6) PORCENTAJE DE PRESCRIPCIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA/TOTAL DE ATENDIDOS EN CONSULTA DE CTNC	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con prescripción (inicio, continuación o receta activa) de nutrición enteral domiciliaria/total de pacientes con diagnóstico de desnutrición
Definición del indicador	Pacientes a los que se prescribe (inicio, continuación o receta activa) nutrición enteral (incluyendo suplementos y módulos que no sean espesante)
Fundamento	Este indicador nos informará del grado de complejidad y/o gravedad de la patología atendida
Fórmula	<i>Numerador:</i> número de pacientes a los que se prescribe (inicio, continuación o receta activa) nutrición enteral (incluido suplementos y módulos no espesante) x 100. <i>Denominador:</i> total de pacientes con diagnóstico de desnutrición atendidos en la CTNC
Servicio/Área	Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética adscritas. Servicios de farmacia
Tipo de indicador	Proceso

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.). FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Criterio	Recetas activas de nutrición enteral (incluyendo suplementos y módulos que no sean espesante)
Estándar	> 50 %
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Servicios de admisión y documentación clínica. Farmacia. Coordinador (gestor) de UNCyD
Periodicidad de la medición	Semestral
Definición de términos	<i>Nutrición enteral:</i> consiste en el aporte de nutrientes a través de la vía digestiva mediante una fórmula definida. Incluye la vía oral y la administración directa al tubo digestivo por vía nasogástrica, nasointestinal o percutánea. <i>Suplemento:</i> preparado enteral que se añade a la dieta normal o terapéutica para completarla o reforzarla. <i>Módulo:</i> preparado que contiene nutrientes aislados, que pueden mezclarse entre sí en la proporción deseada para constituir una fórmula completa o añadirse a una fórmula para modificar su composición. <i>Códigos CIE-10:</i> - E43 Desnutrición grave - E44.0 Desnutrición moderada - E44.1 Desnutrición leve - E46 Desnutrición calórico-proteica no especificada
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (26)
7) SATISFACCIÓN DEL USUARIO CON UNA CTNC	
Nombre del indicador	Satisfacción del usuario con la CTNC
Definición del indicador	Grado de satisfacción del paciente con la CTNC determinado a través una encuesta que se realizará tras la consulta. Se cuantificará mediante una puntuación del 1 al 10
Fundamento	El grado de satisfacción del paciente con la CTNC depende de sus expectativas previas y las percepciones obtenidas tras su realización. Mediante encuestas dirigidas se podrá establecer la calidad de la atención percibida por el usuario con este tipo de consulta
Fórmula	Número de encuestas con resultado > 5 x 100/total de encuestas realizadas
Servicio/Área	Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética adscritas
Tipo de indicador	Resultado
Criterio	- Calidad de la asistencia prestada en la CTNC - % de consultas con valoración > 5
Estándar	> 30 % de encuestas con valoración > de 5
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Personal auxiliar y administrativo de la Unidad Coordinador (gestor) de la UNCyD

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.). FICHAS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Periodicidad de la medición	Trimestral
Definición de términos	Encuesta realizada al usuario donde se recoja la opinión general de la misma mediante la pregunta "Califique su grado de satisfacción con la consulta telemática realizada, respondiendo con un número del 1 al 10, donde 1 es la menor calidad percibida y 10 la mayor calidad percibida"
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (7)
8) ACEPTACIÓN DE LA CONTINUACIÓN DEL USUARIO CON UNA CTNC	
Nombre del indicador	Aceptación de la continuación con la CTNC
Definición del indicador	Deseo de mantener este tipo de consulta por parte del usuario, determinado con la respuesta "sí/no" a la pregunta de si acepta continuar con este tipo de consultas
Fundamento	El grado de satisfacción del paciente con la CTNC depende de sus expectativas previas y las percepciones obtenidas tras su realización. Mediante encuestas dirigidas se podrá establecer la calidad de la atención percibida por el usuario con este tipo de consulta
Fórmula	Porcentaje de respuesta "sí, continuar" x 100/total de respuestas sobre el deseo de continuar con la CTNC
Servicio/Área	Consultas externas de servicios/secciones de endocrinología y nutrición con o sin unidades de nutrición clínica y dietética adscritas
Tipo de indicado	Resultado
Criterio	- Calidad de la Asistencia prestada en la CTNC - % de continuación con estas consultas
Estándar	Continuación con esta consulta --- > 50 % Sí
Fuente de datos	Historia clínica electrónica
Responsable de la medición	Personal auxiliar y administrativo de la Unidad. Coordinador (gestor) de la UNCyD
Periodicidad de la medición	Trimestral
Definición de términos	Encuesta dirigida al usuario en la que se incluya la pregunta "¿Desearía mantener este tipo de consultas telemáticas?" con la opción de respuesta: Sí o NO
Grado de recomendación (GR). De acuerdo con el sistema de calificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPP (mejores prácticas recomendadas/consenso de expertos) (7)

BIBLIOGRAFÍA

- Boehringer Ingelheim [Página principal en Internet]. España: Boehringer Ingelheim; c2020 [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.croniciadho.es/arxius/imatgesbutlleti/monografico-telemedicina.pdf>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos [Página principal en Internet]. España: Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos; c2020 [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: https://www.comv.es/wp-content/uploads/2020/06/informe_e-consulta_ccd_10_06_2020.pdf
- Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(9). DOI: 10.1002/14651858.CD002098.pub2
- Krznarić Ž, Bender DV, Laviano A, Cuerda C, Landi F, Monteiro R, et al. A simple remote nutritional screening tool and practical guidance for nutritional care in primary practice during the COVID-19 pandemic. Clin Nutr 2020;39(7):1983-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.006
- Vidal-Alaball J, Acosta-Roja R, Pastor Hernández N, Sanchez Luque U, Morrison D, Narejos Pérez S, et al. Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic. Aten Primaria 2020;52(6):418-22. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.04.003
- DiGiovanni G, Mousaw K, Lloyd T, Dukelow N, Fitzgerald B, D'Aurizio H, et al. Development of a telehealth geriatric assessment model in response to the COVID-19 pandemic. J Geriatr Oncol 2020;11(5):761-3. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.04.007
- Gorgojo JJ, Zugasti A, Rubio MA, Bretón I [Página principal en Internet]. España: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; c2020 [citado 15 May 2021]. Disponible en: https://www.seen.es/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2337/270421_121514_5806642613.pdf

8. Farid D. COVID-19 and Telenutrition: Remote Consultation in Clinical Nutrition Practice. *Curr Dev Nutr* 2020;4(12):nzaa124. DOI: 10.1093/cdn/nzaa124
9. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales. Sevilla: Consejería de Salud; 2006.
10. Montero Delgado JA, Merino Alonso FJ, Monte Boquet E, Ávila de Tomás JF, Cepeda Díez JM. Competencias digitales clave de los profesionales sanitarios. *Educación Médica* 2020;21(5):338-44. DOI: 10.1016/j.edumed.2019.02.010
11. Villalbí JR, Casas C, Bartoll X, Artazcoz L, Ballestín M, Borrell C, et al. Indicadores para la gestión de los servicios de salud pública. *Gaceta Sanitaria* 2010;24:378-84. DOI: 10.1016/j.gaceta.2010.03.004
12. Okoli C, Pawlowski SD. The Delphi method as a research tool: an example, design considerations and applications. *Information & management* 2004;42(1):15-29. DOI: 10.1016/j.im.2003.11.002
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011.
14. Hillán García L, Setién Doderio F, Del Real Colomo A. El Sistema de Telemedicina Militar en España: una aproximación histórica. *Sanid Mil* 2014;70:121-31. DOI: 10.4321/S1887-85712014000200010
15. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
16. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación.
17. Ley 34/2002, de 11 de julio, de servicios de la sociedad de la información y de comercio electrónico.
18. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 - relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
19. Sánchez-Caro J, Abellán F. Monografía: Telemedicina y protección de datos sanitarios, aspectos legales y éticos. Ed. El Partal, Granada 2002 [citado 24 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.fundacionmercksalud.com/coleccion-de-biotica/vol-9-telemedicina-y-proteccion-de-datos-sanitarios-aspectos-legales-y-eticos/>
20. Market Study Telemedicine, European Commission 2018 [citado 15 Mar 2021]. Disponible en https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/2018_provision_marketstudy_telemedicine_en.pdf.
21. García Granja N, García Ramón E, Hidalgo Benito A, Hernández Carrasco M, de la Fuente Ballesteros SL, García Álvarez I. Implantación de una consulta telefónica a demanda en atención primaria. *Med Gen Fam* 2018;7(2):51-4. DOI: 10.24038/mgyf.2018.025
22. Muñoz Seco E. Las consultas por teléfono han llegado para quedarse. *AMF* Vol. 16, (7) (nº extraordinario Marzo-Junio 2020) [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: <https://amf-semfyc.com/web/article ver.php?id=2656>
23. García-Mendoza VA, Picazo-Cantos J, Ballesteros-Merino M, Pérez-Griñán L, Moro-Lago I, Martínez-Ruiz M, et al. ¿Para qué llaman los pacientes?: evaluación de consultas telefónicas no urgentes en Atención Primaria. *Rev Clin Med Fam* 2020;13(1):7-14. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2020000100003&lng=es
24. Servei Valencia de Salut. Indicadores de gestión. Dirección para la gestión de Asistencia Especializada. Servicio de Actividad Asistencial. Informe técnico. Valencia, enero 1993.
25. Moreno Domene P, Estévez Lucas J; Moreno Ruiz JA. Revista SEDISA S.XXI Indicadores de Gestión Hospitalaria: "Indicadores de Gestión Hospitalaria". Publicación de Directivos de la Salud. Sedisa s.XXI, 2010, Nº 16.
26. Del Olmo García MD, Ocón-Bretón J, Álvarez Hernández J, Ballesteros Pomar MD, Botella Romero F, Bretón Lesmes I, et al. Términos, conceptos y definiciones en nutrición clínica artificial. Proyecto ConT-SEEN. *Endocrinol, Diabetes y Nutr* 2018;65(1):5-16. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.10.008
27. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, González MC, Fukushima R, Highashi-guchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition. A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
28. Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª Revisión. Modificación Clínica. Tomo I: Diagnósticos. INFORMACIÓN Y ESTADÍSTICAS SANITARIAS 2018. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. 2018. Página 723. ISBN: 978-84-340-2438-0 NIPO MSSSI [Citado 15 Mar 2021]. edición en línea pdf: 680-17-094-0 NIPO AEBOE edición en línea pdf: 786-17-142-2 Depósito legal: M-28926-2017.
29. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuit C, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2020;39(1):5-22. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.022



Nutrición Hospitalaria



Otros

Trabajo Original

Validación de la escala EDMUR, una herramienta para cuantificar la evolución de la disfagia neurógena

Validation of the EDMUR scale, a tool to quantify the evolution of neurogenic dysphagia

Patricia Murciego Rubio^{1,2}, Paula Giménez Barriga², Natividad García Atarés¹

¹Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. ²CIRON-Centro Integral de Rehabilitación. Valladolid

Resumen

Introducción: la disfagia es un síntoma frecuente y grave en las personas con daño cerebral y se necesita una herramienta que permita cuantificar y objetivar su evolución.

Objetivo: desarrollar y validar una herramienta que mida la evolución de la disfagia en un paciente con daño cerebral adquirido a fin de facilitar la toma de decisiones durante el tratamiento multidisciplinar.

Métodos: estudio retrospectivo que consta de dos fases con el objetivo de desarrollar una nueva herramienta. En la primera se desarrolla el instrumento y en la segunda se estudian las propiedades psicométricas tras su aplicación a 83 pacientes, la validez de contenido, la validez convergente, la validez de grupos conocidos, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio.

Resultados: se obtuvo la escala EDMUR, un instrumento compuesto por 5 dominios y 46 ítems. Tras el juicio de expertos, todos los ítems propuestos en la fase de diseño de la escala alcanzaron los valores mínimos de V de Aiken y CRV'. El valor de la alfa de Cronbach (α) mostró una buena consistencia interna. La correlación entre la escala FOIS y la EDMUR, obtenida a través del coeficiente de Spearman (ρ), fue directa y significativa. La prueba H de Kruskal-Wallis reveló diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos establecidos según los niveles de la FOIS. Para la sensibilidad interna se empleó la suma de rangos con signo de Wilcoxon, obteniéndose una diferencia significativa entre las dos valoraciones. La sensibilidad externa de la escala obtuvo una correlación directa y significativa.

Conclusiones: la escala EDMUR es una herramienta fiable, válida y sensible para la cuantificación de la evolución de la disfagia, mejorando la calidad de los tratamientos.

Palabras clave:

Disfagia. Ictus.
Multidisciplinar.
Rehabilitación. Validación.

Abstract

Introduction: dysphagia is a frequent and serious symptom in people with brain damage and a tool is needed to quantify and objectify its evolution.

Objective: to develop and validate an instrument to measure the evolution of dysphagia in a patient with acquired brain damage in order to facilitate decision-making during multidisciplinary treatment.

Methods: a longitudinal, retrospective cross-sectional study that consists of two phases with the aim of developing a new tool. In the first phase the instrument is developed and in the second psychometric properties, after application to 83 patients, is analyzed together with content validity, convergent validity, validity of known groups, reliability, and sensitivity to change.

Results: an instrument, the EDMUR scale, composed of 5 domains and 46 items was obtained. After expert judgment, all the items proposed in the scale design phase reached the minimum values of Aiken's V and CRV'. Cronbach's alpha (α) showed a good internal consistency. The correlation between the FOIS scale and the EDMUR obtained through Spearman's coefficient (ρ) was direct and significant. The Kruskal-Wallis H-test revealed statistically significant differences between all the groups established according to the levels of the FOIS. For internal sensitivity, the Wilcoxon signed rank sum test was used, obtaining a significant difference between the two assessments. The external sensitivity of the scale obtained a direct and significant correlation.

Conclusions: the EDMUR scale is a reliable, valid, and sensitive instrument for quantifying the evolution of dysphagia, thus improving the quality of treatments.

Keywords:

Dysphagia. Stroke.
Multidisciplinary.
Rehabilitation. Validation.

Recibido: 28/10/2021 • Aceptado: 29/03/2022

Todos los autores han participado en la realización de este artículo, tanto en el análisis de los datos como en la redacción del mismo.

Conflicto de intereses: no existe conflicto de interés y este artículo no ha recibido financiación de ninguna institución.

Murciego Rubio P, Giménez Barriga P, García Atarés N. Validación de la escala EDMUR, una herramienta para cuantificar la evolución de la disfagia neurógena. Nutr Hosp 2022;39(4):876-887

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03925>

Correspondencia:

Patricia Murciego Rubio. Centro integral de Rehabilitación. Paseo Zorrilla, 196. 47008 Valladolid
e-mail: patriciamurciegorubio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El daño cerebral es una alteración del sistema nervioso central de etiología multifactorial (1) con secuelas diversas, entre las que se encuentra la disfagia (2), con una prevalencia aproximada del 40 % (2,3).

La disfagia está asociada a un pronóstico negativo de la persona que la padece (4) debido a los problemas asociados que conlleva, como los atragantamientos, la patología respiratoria, el riesgo de desnutrición y deshidratación, la parada cardiorrespiratoria e incluso la muerte (5,6). Esto hace prioritario su tratamiento y el conocimiento preciso de la evolución de la disfagia a lo largo de él, para un adecuado abordaje.

La evaluación y el tratamiento de la disfagia precisan un equipo multidisciplinar (7). Su cometido es conseguir la mayor eficacia y seguridad deglutoria, mejorar la calidad de vida de la persona y evitar complicaciones sobrevenidas. Existen multitud de *screenings* y herramientas validadas para la evaluación clínica y el cribado de la disfagia (4,7). Sin embargo, durante el proceso rehabilitador resulta difícil valorar la evolución del paciente de forma objetiva. Estas carencias motivaron la creación de un sistema de evaluación cuantitativo.

El objetivo fue desarrollar y validar una herramienta que permita cuantificar la evolución de la disfagia de forma multidisciplinar en pacientes con daño cerebral adquirido, para conocer la eficacia de los abordajes y auxiliar la toma de decisiones en el tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

MUESTRA

La muestra está formada por 83 personas adultas de ambos sexos con daño cerebral, extraídas de un estudio preliminar del centro Hospitalario Benito Menni de Valladolid (2).

DESARROLLO METODOLÓGICO

El presente trabajo se llevó a cabo en dos fases. Una primera, en la que se realizó el diseño de la escala de Evolución de la Disfagia Murciego Rubio (EDMUR) (Tabla I) a través de un análisis descriptivo, retrospectivo y longitudinal de las historias clínicas de la muestra, para recopilar los aspectos y parámetros tenidos en cuenta en las distintas valoraciones de la disfagia de los pacientes, considerando los siguientes criterios: que constituyeran parámetros modificables con el tratamiento terapéutico de la disfagia, así como que fueran claves para la buena evolución del problema deglutorio y que estuvieran avalados por la bibliografía.

En la segunda fase se realizó un nuevo análisis de tipo descriptivo, retrospectivo y longitudinal mediante el cual se recogieron y examinaron datos personales y clínicos de la muestra ($n = 83$), que se emplearon para completar y obtener datos de la escala EDMUR y de la Escala Funcional de Ingesta Oral (FOIS por sus siglas en inglés) (8). La FOIS fue seleccionada por sus buenas pro-

piedades psicométricas y su relevancia en la bibliografía sobre la disfagia para llevar a cabo el estudio estadístico de validación de las propiedades psicométricas de la herramienta propuesta. Esta fase de validación estadística se inició con un análisis descriptivo básico tras una primera recolección retrospectiva de los datos personales y clínicos de la muestra, indicando cantidades y porcentajes en el caso de las variables categóricas, y la media y desviación estándar (DE) en el de las variables cuantitativas. Posteriormente, el análisis de las propiedades psicométricas de la escala EDMUR se desarrolló tomando como referencia las indicaciones de la *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments* (iniciativa COSMIN), que clasifica las propiedades en tres dominios: validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio (9,10). Para la obtención de los distintos estadísticos se emplearon, según correspondiera, la escala EDMUR y la escala FOIS, a través de las cuales se registraron datos en dos momentos: antes del inicio del tratamiento orientado a la rehabilitación de la disfagia y a los 3 meses de evolución (en algunos casos este fue el momento del alta).

Para el análisis de los datos se utilizaron el programa Microsoft Excel® y el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® 24.0.

VALIDEZ

La validez es el grado en que un instrumento cuantifica el constructo a valorar, para cuya medición se ha elaborado (11,12).

Inicialmente se llevó a cabo el estudio de la validez de contenido (13), permitiendo reformular, eliminar o añadir ítems sobre la versión inicial de la herramienta ideada. Este proceso se llevó a cabo mediante el juicio de expertos (14,15) con la participación de profesionales especializados en la materia, al proporcionar su opinión acerca de la relevancia y pertinencia de los distintos ítems que forman cada dominio de la escala EDMUR (13-15), y de este modo mantener, modificar, eliminar o añadir ítems para una versión final de la escala.

Todo el proceso de juicio de expertos se llevó a cabo mediante encuestas virtuales elaboradas a través de formularios Google. Primeramente se seleccionaron 30 profesionales dedicados a la neurorrehabilitación y, en concreto, al tratamiento de personas con disfagia de origen neurógeno, quienes recibieron una invitación de participación vía e-mail. Todos ellos rellenaron una encuesta inicial para hallar el coeficiente de competencia experta "K" (16). La encuesta constaba de 52 preguntas, divididas en 6 secciones. En la primera sección se realizaron preguntas sobre su perfil profesional, corroborando su experiencia y formación en el área de la disfagia neurógena. En la segunda sección se exploró la importancia de la movilidad de diversas estructuras orofaciales en la evaluación del proceso deglutorio. En la tercera se preguntó sobre aspectos relacionados con la sensibilidad en la exploración del proceso deglutorio. En la cuarta sección se valoró la importancia de explorar las fases de la deglución dentro de la evolución de la disfagia. En la quinta, la relevancia de la respiración en la evaluación de la deglución. Y en la sexta y última sección se preguntó sobre el papel de la alimentación durante la evaluación de la deglución.

Tabla I. Escala EDMUR

Movilidad		Nula (1)	Alterada (2)	Normal (3)
Labial				
Lingual				
Músculatura masticatoria				
Velar				
Laríngea				
Sensibilidad			Alterada (1)	Normal (2)
Intraoral				
Extraoral				
Reflejos		Ausente (1)	Alterado (2)	Normal (3)
R. deglutorio				
R. de náusea				
R. de tos				
R. de búsqueda		Presente (1)	Ausente (2)	
R. de mordida		Presente (1)	Ausente (2)	
Fases de la deglución			Alterado (1)	Normal (2)
Anticipatoria	Gusto			
	Olfato			
Oral preparatoria	Competencia del sellado labial			
	Limpieza de los surcos gingivo-labiales	Movimiento lingual contrarresistencia		
	Movimientos linguales	Elevación del ápice lingual		
		Anterior		
		Protrusión		
		Retracción		
		Laterales		
	Masticación, movimientos mandibulares	Mov. ascenso y descenso		
		Movimiento anteroposterior		
		Movimiento lateral		
		Presión activa de los molares	Dcha. Izq.	Dcha. Izq.
Oral de transporte	Capacidad para transportar el bolo	Laterales contrarresistencia		
		Elevar y contactar con el paladar duro		
		Elevar contrarresistencia		
		Repasar con la lengua el paladar		
	Sellado palatogloso			
Faringolaríngea	Fuerza propulsión			
	Dinámica hiolaríngea			
	Función velo			
	Retraso del disparo del reflejo deglutorio			
	Calidad vocal			
	Degluciones múltiples			

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.). Escala EDMUR

Respiración		Alterada (1)	Normal (2)
Mecánica respiratoria			
Tiempos de apnea			
Coordinación respiración-deglución			
Tos eficaz. <i>Peak flow</i>			
Alimentación		Alterada (1)	Normal (2)
Uso de alimentaciones alternativas	SNG/PEG		
Traqueostomía			
Babeo			
Textura de sólidos	Semisólido		
	Fácil masticación		
	Sólido		
Textura de los líquidos	Extremadamente espesa		
	Moderadamente espesa		
	Poco espesa		
	Ligeramente espesa		
	Fina		

De acuerdo con la filosofía de la propuesta de obtención de K (16), aquellos expertos analizados que obtuvieron valores inferiores a 0,8 no fueron contemplados para el desarrollo del estudio y, por lo tanto, se eliminaron de la investigación. Los profesionales incluidos en el estudio rellenaron otras dos encuestas virtuales acerca de la relevancia y pertinencia de cada uno de los ítems. A partir de estas dos encuestas, y a fin de realizar el análisis estadístico de las respuestas para estudiar la adecuación de los ítems a los criterios de validez de contenido, se obtuvo el coeficiente de validación V de Aiken (Tabla II) tanto para los resultados acerca de la pertinencia como para los de la relevancia de cada ítem (17-22).

Obtenida la validez de contenido para asegurar la pertinencia y relevancia de los ítems que la componen, se confirmó la versión final de la escala EDMUR y se dio paso a la ponderación (23) de los datos obtenidos por la muestra en cada ítem de la escala y en cada aplicación (antes del inicio de las intervenciones terapéuticas y tras 3 meses de tratamiento), con el fin de otorgar a cada uno de ellos el mismo peso dentro de la escala y evitar posibles desequilibrios originados de las diferencias de puntaje entre ítems. Tras la ponderación, y a fin de determinar el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas en el desarrollo del restante estudio estadístico, se analizó la distribución de normalidad de las variables derivadas de los cuestionarios mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (prueba de *K-S*), dado que *n* es superior a 50 (24).

Para completar el análisis de validez se obtuvo la validez convergente y la validez de grupos conocidos. A través de la validez convergente (25) se determinó el nivel de correlación de nuestra herramienta en relación a otra, ya validada, que midiera el mis-

Tabla II. Valores de V de Aiken y CRV'

Ítem	V de Aiken para relevancia*	V de Aiken para pertinencia*	CRV	CRV'
1	0,91	0,97	0,83	0,91
2	1	1	1	1
3	1	0,97	1	1
4	1	0,99	1	1
5	1	1	1	1
6	0,89	0,80	0,65	0,83
7	1	1	1	1
8	1	1	1	1
9	0,85	0,88	0,65	0,83
10	1	1	1	1
11	0,85	0,67	0,57	0,78
12	0,92	0,85	0,65	0,83
13	0,95	0,97	0,83	0,91
14	0,91	0,93	0,74	0,87
15	1	0,98	1	1
16	0,88	0,95	0,74	0,87
17	0,88	0,98	0,74	0,87
18	0,80	0,93	0,57	0,78

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Valores de V de Aiken y CRV'

Ítem	V de Aiken para relevancia*	V de Aiken para pertinencia*	CRV	CRV'
19	0,85	0,85	0,65	0,87
20	0,91	0,99	0,74	0,87
21	0,90	0,99	0,83	0,91
22	0,95	1	0,83	0,91
23	0,82	0,95	0,65	0,83
24	0,90	0,92	0,83	0,91
25	0,89	0,92	0,74	0,87
26	0,89	0,92	0,74	0,87
27	0,83	0,88	0,74	0,87
28	0,97	0,96	0,83	0,91
29	0,86	0,83	0,65	0,83
30	0,75	0,86	0,48	0,74
31	1	1	1	1
32	1	0,97	1	1
33	0,99	1	0,91	0,96
34	1	1	1	1
35	1	1	1	1
36	0,97	1	0,83	0,91
37	0,98	1	0,91	0,96
38	0,93	1	0,83	0,91
39	0,99	1	0,91	0,96
40	1	1	1	1
41	1	1	1	1
42	0,98	1	0,91	0,96
43	0,98	1	0,91	0,96
44	0,97	1	0,83	0,91
45	0,91	0,98	0,74	0,87
46	0,98	0,97	0,91	0,96

*Nivel de confianza del 99 %.

mo constructo, en este caso la escala FOIS, con una correlación directa entre ambos instrumentos.

Para el estudio de la validez de grupos conocidos, se compararon los resultados de la escala EDMUR en función de distintos subgrupos establecidos en base a los siete niveles de la escala FOIS. Este análisis se realizó mediante la prueba ANOVA de un factor (F) o mediante la prueba H de Kruskal-Wallis (26,27), dependiendo de la normalidad o no de los datos. La hipótesis alternativa fue la obtención de resultados significativamente diferentes en la escala EDMUR por parte de los grupos. Se tomó un nivel de significación (p) menor o igual a 0,05.

FIABILIDAD

La fiabilidad es la propiedad psicométrica que hace referencia al grado de precisión del instrumento respecto a la medición del rasgo o aspecto para el que se ha creado. En este trabajo, el análisis de la fiabilidad se llevó a cabo mediante la consistencia interna, que mide la homogeneidad de los enunciados, y se determinó a través de la alfa de Cronbach (α) (28), que se obtuvo en base a los resultados obtenidos de la aplicación de la escala EDMUR sobre la muestra con disfagia ($n = 83$) antes del inicio de las intervenciones terapéuticas. Se consideran satisfactorios valores de este estadístico superiores a 0,70 y excelentes aquellos mayores de 0,90 (29).

SENSIBILIDAD AL CAMBIO

Para el análisis de la sensibilidad interna (30) se emplearon los datos de la muestra ($n = 83$) correspondientes a la valoración previa al inicio de los tratamientos, y datos recopilados a los tres meses, ambos con la escala EDMUR. La diferencia entre ambos resultados se comparó mediante la prueba t de Student o la suma de rangos con signo de Wilcoxon para muestras apareadas, en función de las condiciones de parametricidad de los datos, considerando un nivel de significación (p) menor o igual a 0,05 (30,31).

En cuanto a la sensibilidad externa, se determinó la correlación existente entre la diferencia medida a través de la escala EDMUR y la diferencia medida a través de la escala FOIS, mediante el coeficiente de Spearman (ρ) o de Pearson (r), en función de la normalidad o no de los datos (30,31).

RESULTADOS

PRIMERA FASE: DISEÑO DE LA ESCALA EDMUR

La herramienta propuesta para cuantificar la evolución de la disfagia en respuesta al tratamiento, la escala EDMUR, está compuesta por un total de 5 dominios y 46 ítems (Tabla I). El primer dominio se refiere a la movilidad de las estructuras deglutorias, el segundo a la sensibilidad y los reflejos deglutorios, el tercer dominio contiene las fases deglutorias, el cuarto trata de la valoración de la función respiratoria, íntimamente relacionada con la deglución, y el quinto dominio está formado por ítems relacionados con la presencia de alimentación alternativa y aspectos de la dieta del paciente, tanto de líquidos como de sólidos.

Se determinó que las puntuaciones en cada uno de los ítems de la escala EDMUR oscilaran entre 1 y 2 o 1, 2 y 3, según el requerimiento a valorar, y con una relación inversa entre la severidad de la disfagia y el aumento de la puntuación total del instrumento. Así, la herramienta propuesta constó de un total de 46 ítems, con una posible puntuación total mínima de 52 puntos (disfagia severa) y máxima de 112, que sería indicador de ausencia completa de dificultades deglutorias. Para equilibrar el peso de cada ítem se multiplicó cada puntuación por su factor de ponderación, obteniéndose la puntuación final (Tabla III).

Tabla III. Herramienta EDMUR con el factor de ponderación

Hoja resumen			Puntuación	Factor de ponderación	Puntuación final
Fechas					
Movilidad					
Labial				0,863117871	
Lingual				0,863117871	
Musculatura masticatoria				0,863117871	
Velar				0,863117871	
Laríngea				0,863117871	
Sensibilidad					
Intraoral				1,297142857	
Extraoral				1,297142857	
Reflejos	Deglución			0,863117871	
	Náusea			0,863117871	
	Tos			0,863117871	
	Búsqueda			1,297142857	
	Mordida			1,297142857	
Fases de la deglución					
Fase anticipatoria	Gusto			1,297142857	
	Olfato			1,297142857	
Fase oral preparatoria	Competencia del sellado labial			1,297142857	
	Limpieza de los surcos gingivolabiales	Movimiento lingual contra resistencia		1,297142857	
	Movimientos linguales	Elevación del ápice lingual		1,297142857	
		Anterior		1,297142857	
		Protrusión		1,297142857	
		Retracción		1,297142857	
		Laterales		1,297142857	
	Masticación, movimientos mandibulares	Mov. ascenso y descenso		1,297142857	
		Movimiento anteroposterior		1,297142857	
		Movimiento lateral		1,297142857	
		Presión activa de los molares		1,297142857	
	Fase oral de transporte	Capacidad para transportar el bolo	Laterales contra-rresistencia		1,297142857
Elevar y contactar con el paladar duro				1,297142857	
Elevar contra-rresistencia				1,297142857	
Repasar con la lengua el paladar				1,297142857	
Sellado palatogloso				1,297142857	
Fuerza propulsión				1,297142857	

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (Cont.). Herramienta EDMUR con el factor de ponderación

Hoja resumen			Puntuación	Factor de ponderación	Puntuación final
Fases de la deglución					
Fase faringolaríngea	Dinámica hiolaríngea			1,297142857	
	Función velo			1,297142857	
	Retraso del disparo del reflejo deglutorio			1,297142857	
	Calidad vocal			1,297142857	
	Degluciones múltiples			1,297142857	
Respiración					
Mecánica respiratoria				1,297142857	
Tiempos de apnea				1,297142857	
Coordinación respiración-deglución				1,297142857	
Tos eficaz				1,297142857	
Alimentación					
Uso de alimentaciones alternativas				1,297142857	
Traqueostomía				1,297142857	
Babeo				1,297142857	
Textura sólidos				0,431558935	
Textura líquidos				0,258836944	
Total					

SEGUNDA FASE: VALIDACIÓN DE LAS PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA ESCALA EDMUR

En el análisis de la validez de contenido, todos los ítems propuestos alcanzaron los valores exigidos para su permanencia en la escala EDMUR.

En cuanto a los comentarios de los jueces expertos, ninguno propuso ni la eliminación ni la modificación de los ítems, a excepción de dos de ellos, que sugirieron la introducción de ítems acerca de la calidad de vida de la persona con disfagia. Estas propuestas fueron desestimadas para este trabajo al considerarse la calidad de vida como un constructo tan amplio que ha de ser medido y tenido en cuenta de forma paralela a las valoraciones clínicas de la disfagia y a la escala EDMUR, mediante herramientas ya existentes y publicadas por otros autores.

El siguiente paso fue la ponderación de los datos obtenidos por la muestra ($n = 83$) en cada ítem de la escala EDMUR y en cada una de las aplicaciones (antes del inicio de las intervenciones terapéuticas y tras 3 meses de tratamiento). Así mismo, se recogieron los resultados derivados de la escala FOIS antes del comienzo del tratamiento de la disfagia y a los 3 meses del tratamiento.

La media $\pm$ DE para la variable pretratamiento de la escala FOIS fue de $3,59 \pm 1,81$, con una mediana (rango intercuartílico) de 4 (1-5). Para la misma variable, a los 3 meses, la media $\pm$ DE fue de $5,49 \pm 1,83$, y la mediana (rango intercuartílico) fue 6 (4-7).

Para la escala EDMUR pretratamiento, en la puntuación global se obtuvo una media $\pm$ DE de $61,3 \pm 19,2$ y una mediana (rango intercuartílico) de 50,3 (47-73,5).

Para la escala EDMUR, a los tres meses de tratamiento, se obtuvo una puntuación global media $\pm$ DE de $102,71 \pm 14,30$, con una mediana (rango intercuartílico) de 110,64 (100-111,68).

De los 83 pacientes, el 50,6 % ($n = 42$) tuvieron un avance positivo en el tratamiento logopédico, por lo que se continuó el proceso rehabilitador. El 45,78 % ($n = 38$) fueron capaces de adquirir una deglución segura sin adaptaciones y recibieron el alta al cumplir con los objetivos terapéuticos. El 1,2 % presentaron una evolución negativa ($n = 1$) y el 2,41 % ($n = 2$) no progresaron; fueron dados de alta por falta de beneficio terapéutico. En total, un 96,38 % de los pacientes presentaron una mejoría en su capacidad deglutoria, aumentando la seguridad y eficacia de la misma.

De la aplicación de la prueba K-S sobre los datos obtenidos de las escalas se obtuvieron valores con un nivel de significación de $p \leq 0,05$, rechazándose así la hipótesis nula; dado que la

distribución de la muestra no siguió una distribución normal, se procedió al uso de pruebas no paramétricas.

Para el estudio de la validez convergente se empleó el coeficiente de Spearman (ρ). La asociación entre la escala FOIS y la escala EDMUR fue directa y significativa, con un valor de $\rho = 0,8$ ($p < 0,05$). Por ello se aceptó la hipótesis alternativa, ya que ambos instrumentos mantuvieron una correlación directa (a puntuaciones más altas de la escala FOIS, mayores puntuaciones de la EDMUR, con síntomas de disfagia menos desfavorables).

Dado que los datos no siguieron una distribución dentro de la normalidad, de nuevo se empleó una prueba no paramétrica. En este caso, la prueba H de Kruskal-Wallis para el análisis de la validez de grupos conocidos (Tabla IV). La muestra se encontró distribuida en 4 grupos según los niveles de la escala FOIS: nivel 1 ($n = 25$), nivel 4 ($n = 26$), nivel 5 ($n = 23$) y nivel 6 ($n = 9$). En la comparación de resultados de la escala EDMUR total y por dominios, en función de los grupos obtenidos según la escala FOIS, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$) en todos los dominios y en el total de la escala

Tabla IV. Comparación de los resultados de la escala EDMUR obtenidos en función de los distintos grupos por niveles de la escala FOIS. Prueba H de Kruskal-Wallis

	Nivel 1 FOIS (nada por vía oral) (n = 25)			Nivel 4 FOIS (ingesta por vía oral de 1 consistencia) (n = 26)	
	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)	p*	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)
EDMUR total (pretratamiento)	68,84 $\pm$ 11,28	70,58 (58-79)	$p < 0,05^*$	87,25 $\pm$ 11,28	87,6 (82,7-92,9)
<i>Dominios (pretratamiento)</i>					
Movilidad orofacial	12,22 $\pm$ 4,15	13,7 (7,6-15,2)	$p < 0,05^*$	17,24 $\pm$ 3,12	18,24 (15,2-19,7)
Sensibilidad orofacial	15,3 $\pm$ 2,57	15,6 (11,85-13,69)	$p < 0,05^*$	17,6 $\pm$ 1,7	18 (18-19,2)
Fases de la deglución	13,11 $\pm$ 2,12	12,31 (11,85-13,7)	$p < 0,05^*$	16,22 $\pm$ 2,64	15,97 (14,59-17,78)
Respiración	14,25 $\pm$ 4,43	11,4 (11,4-17,1)	$p < 0,05^*$	18,1 $\pm$ 4,76	18,52 (14,25-22,8)
Alimentación	13,9 $\pm$ 2,03	13,5 (12,5-14,56)	$p < 0,05^*$	17,8 $\pm$ 1,16	17,68 (17,68-17,68)
	Nivel 1 FOIS (nada por vía oral) (n = 25)			Nivel 5 FOIS (vía oral múltiples consistencias y compensaciones) (n = 23)	
	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)	p*	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)
EDMUR total (pretratamiento)	68,84 $\pm$ 11,28	70,58 (58-79)	$p < 0,05^*$	95,5 $\pm$ 7,5	95,63 (91,6-100,34)
<i>Dominios (pretratamiento)</i>					
Movilidad orofacial	12,22 $\pm$ 4,15	13,7 (7,6-15,2)	$p < 0,05^*$	17,24 $\pm$ 3,12	18,24 (15,2-19,7)
Sensibilidad orofacial	15,3 $\pm$ 2,57	15,6 (11,85-13,69)	$p < 0,05^*$	18,83 $\pm$ 1,32	19,2 (18-20,4)
Fases de la deglución	13,11 $\pm$ 2,12	12,31 (11,85-13,7)	$p < 0,05^*$	17,8 $\pm$ 3,15	17,8 (15-20,5)
Respiración	14,25 $\pm$ 4,43	11,4 (11,4-17,1)	$p < 0,05^*$	19,82 $\pm$ 4,42	22,8 (19,95-22,8)
Alimentación	13,9 $\pm$ 2,03	13,5 (12,5-14,56)	$p < 0,05^*$	20,12 $\pm$ 1,06	19,76 (19,76-20,8)
	Nivel 1 FOIS (nada por vía oral) (n = 25)			Nivel 6 FOIS (vía oral con limitaciones puntuales) (n = 9)	
	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)	p*	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)
EDMUR total (pretratamiento)	68,84 $\pm$ 11,28	70,58 (58-79)	$p < 0,05^*$	100,23 $\pm$ 3,7	100,55 (96,9-102,6)
<i>Dominios (pretratamiento)</i>					
Movilidad orofacial	12,22 $\pm$ 4,15	13,7 (7,6-15,2)	$p < 0,05^*$	19,93 $\pm$ 2,46	19,76 (18,24-21,28)
Sensibilidad orofacial	15,3 $\pm$ 2,57	15,6 (11,85-13,69)	$p < 0,05^*$	18,7 $\pm$ 1,22	18 (18-20,4)
Fases de la deglución	13,11 $\pm$ 2,12	12,31 (11,85-13,7)	$p < 0,05^*$	20,37 $\pm$ 1,33	20,52 (20-20,98)
Respiración	14,25 $\pm$ 4,43	11,4 (11,4-17,1)	$p < 0,05^*$	20,58 $\pm$ 3,71	22,8 (19,95-22,8)
Alimentación	13,9 $\pm$ 2,03	13,5 (12,5-14,56)	$p < 0,05^*$	20,68 $\pm$ 1,32	20,8 (20,8-21,84)

(Continúa en página siguiente)

Tabla IV (Cont.). Comparación de los resultados de la escala EDMUR obtenidos en función de los distintos grupos por niveles de la escala FOIS. Prueba H de Kruskal-Wallis

	Nivel 4 FOIS (ingesta por vía oral de 1 consistencia) (n = 26)			Nivel 5 FOIS (vía oral múltiples consistencias y compensaciones) (n = 23)	
	Media ± DE	Mediana (rango intercuartílico)	p*	Media ± DE	Mediana (rango intercuartílico)
EDMUR total (pretratamiento)	87,25 ± 11,28	87,6 (82,7-92,9)		95,5 ± 7,5	95,63 (91,6-100,34)
<i>Dominios (pretratamiento)</i>			<i>p</i> < 0,05*		
Movilidad orofacial	17,24 ± 3,12	18,24 (15,2-19,7)		17,24 ± 3,12	18,24 (15,2-19,7)
Sensibilidad orofacial	17,6 ± 1,7	18 (18-19,2)		18,83 ± 1,32	19,2 (18-20,4)
Fases de la deglución	16,22 ± 2,64	15,97 (14,59-17,78)		17,8 ± 3,15	17,8 (15-20,5)
Respiración	18,1 ± 4,76	18,52 (14,25-22,8)		19,82 ± 4,42	22,8 (19,95-22,8)
Alimentación	17,8 ± 1,16	17,68 (17,68-17,68)		20,12 ± 1,06	19,76 (19,76-20,8)
	Nivel 4 FOIS (ingesta por vía oral de 1 consistencia) (n = 26)			Nivel 6 FOIS (vía oral con limitaciones puntuales) (n = 9)	
	Media ± DE	Mediana (rango intercuartílico)	p*	Media ± DE	Mediana (rango intercuartílico)
EDMUR total (pretratamiento)	87,25 ± 11,28	87,6 (82,7-92,9)	<i>p</i> < 0,05*		
<i>Dominios (pretratamiento)</i>			<i>p</i> < 0,05* <i>p</i> < 0,05*		
Movilidad orofacial	17,24 ± 3,12	18,24 (15,2-19,7)		19,93 ± 2,46	19,76 (18,24-21,3)
Sensibilidad orofacial	17,6 ± 1,7	18 (18-19,2)		18,7 ± 1,22	18 (18-20,4)
Fases de la deglución	16,22 ± 2,64	15,97 (14,59-17,78)		20,37 ± 1,33	20,52 (20-20,98)
Respiración	18,1 ± 4,76	18,52 (14,25-22,8)		20,58 ± 3,71	22,8 (19,95-22,8)
Alimentación	17,8 ± 1,16	17,68 (17,68-17,68)		20,68 ± 1,32	20,8 (20,8-21,84)

EDMUR, datos que pueden verse detallados en dicha tabla IV a excepción del estudio de los grupos de nivel 5 y 6, que al compararse entre sí no dieron lugar a diferencias significativas ($p \geq 0,05$).

Terminado el análisis de la validez se empleó la alfa de Cronbach (α) para el estudio de la fiabilidad, a través de la consistencia interna de la escala EDMUR. Los resultados de este estadístico mostraron un valor de α de 0,96 para el valor total del cuestionario y valores comprendidos entre 0,82 y 0,94 en todos los dominios de la herramienta, considerándose los valores entre satisfactorios y excelentes.

Finalmente, para el estudio de la sensibilidad al cambio se analizó la sensibilidad interna y externa. Para la sensibilidad interna se empleó la suma de rangos con signo de Wilcoxon para muestras apareadas, dada la no parametricidad de los datos. La diferencia entre las dos valoraciones (pretratamiento y tras tres meses de tratamiento) fue significativa ($p < 0,05$) en todos los dominios y en el total de la escala EDMUR, por lo que se aceptó la hipótesis alternativa.

La correlación entre el cambio medido a través de la escala EDMUR (tanto en su puntuación total como por dominios) y el cambio medido con la escala FOIS se analizó mediante el coeficiente rho de Spearman (Tabla V) a fin de determinar la sensibilidad externa de la escala EDMUR.

A la vista de los resultados se aceptó la hipótesis alternativa, ya que la diferencia medida por ambos instrumentos mostró una correlación directa, con un nivel de significación (p) menor o igual a 0,05.

DISCUSIÓN

Resulta de gran importancia conocer objetivamente la eficacia de las intervenciones y la evolución del paciente con daño cerebral en la totalidad de sus secuelas (32,33). La forma más habitual de objetivar los cambios producidos por la terapia y la evolución del paciente con disfagia es el uso de pruebas instrumentales, siendo las *gold standard* la VFC y la FEES (2,3,7). Se dispone de multitud de herramientas, escalas e instrumentos validados para el cribado y detección de la disfagia (2,3,7). Estas se emplean con el objetivo de identificar personas con dificultades deglutorias, clasificar sus alteraciones y su severidad, y establecer pautas compensatorias y de rehabilitación en combinación con los resultados obtenidos de las pruebas médicas instrumentales, pero existe un vacío de herramientas que permitan cuantificar la evolución de la persona con disfagia que se encuentra recibiendo tratamiento multidisciplinar, más allá del uso de la VFC y la FEES (34-36). Esta carencia

Tabla V. Sensibilidad al cambio (sensibilidad externa) de la escala EDMUR (n = 83).
Correlación (bivariada): escala EDMUR-escala FOIS (n = 83)

Variable	Media $\pm$ DE	Mediana (rango intercuartílico)		
FOIS (diferencia entre mediciones)	1,9 $\pm$ 1,2	2 (1-3)		
			<i>rho</i> de Spearman	p*
EDMUR total (diferencia entre mediciones)	17,31 $\pm$ 9,94	15,7 (11,03-22,47)	0,61	0,00
Dominios (diferencia entre mediciones)				
Movilidad orofacial	4,3 $\pm$ 3,15	4,5 (1,52-6,08)	0,4	0,02
Sensibilidad orofacial	2,25 $\pm$ 1,91	2,4 (1,2-2,4)	0,4	0,01
Fases de la deglución	4,63 $\pm$ 3,13	4,56 (1,8-7,3)	0,54	0,02
Respiración	3,36 $\pm$ 4,3	0 (0-5,7)	0,4	0,00
Alimentación	2,75 $\pm$ 1,98	3,1 (1,04-4,16)	0,62	0,00

*Significación de la prueba rho de Spearman. IC 95 %.

se suma a las consecuencias que el daño cerebral genera sobre la calidad de vida de la persona y, en concreto, las derivadas de la disfagia, poniendo de manifiesto la necesidad de herramientas que orienten la actuación profesional y faciliten el rigor terapéutico, una mayor objetividad en la cuantificación de la eficacia del tratamiento rehabilitador multifactorial y una mayor fluidez en la toma de decisiones (36,37). Fruto de esta necesidad surge la escala EDMUR.

El análisis de las propiedades psicométricas de la escala EDMUR, reflejado en los resultados de este trabajo, demuestra que se trata de una herramienta fiable, tanto en su globalidad como por dominios; válida, confirmando su capacidad de medición del constructo para el que ha sido elaborada, y sensible para la cuantificación de la evolución del paciente con disfagia neurógena mediante mediciones antes y después de los tratamientos.

Las valoraciones y exploraciones iniciales no son sustituibles por esta escala; existen multitud de instrumentos de *screening* y herramientas validadas para la evaluación clínica y el cribado de la disfagia (4,7), y tanto la VFC como el FEES son pruebas instrumentales necesarias para un correcto diagnóstico (2,3,7), aunque estas no permiten analizar cambios en parámetros como la dieta del paciente, siendo pruebas invasivas, puntuales y menos accesibles. Las escalas como la FOIS, la *Food Intake Level Scale* (FILS) o la *Dysphagia Outcomes and Severity Scale* (DOSS) (8,38,39) permiten establecer la dieta del paciente en función de la severidad de la disfagia, pero no analizan los parámetros de movilidad, sensibilidad o respiración, esenciales para determinar tanto la gravedad de la disfagia como las posibilidades terapéuticas como la dieta. Por lo tanto, la escala EDMUR permite unir todos los parámetros valorables en la evolución de los problemas deglutorios, favoreciendo la toma de decisiones en el tratamiento.

En cuanto a su aplicación clínica, la escala EDMUR permite determinar objetivamente la evolución del paciente por dominios y por puntuación global. Esto facilita la toma de decisiones en cuanto a la continuación de los tratamientos y el replanteamiento de objetivos; corrobora además la conveniencia de dar el alta terapéutica debido a la consecución de los objetivos propuestos o por falta de evolución. La escala EDMUR facilitó la toma de decisiones y la agilidad de dicha toma, al poder emplearse a lo largo del tratamiento rehabilitador por parte del equipo responsable del tratamiento. Así mismo, el registro por dominios e ítems desglosados de los distintos componentes a evaluar y tratar permite al profesional tener una visión muy amplia de la situación actual del paciente para su razonamiento clínico.

Debemos interpretar la escala teniendo en cuenta dos supuestos:

- La continuación del tratamiento rehabilitador, debido a un aumento de la puntuación obtenida en la evaluación inicial
- El alta terapéutica, debido a una disminución o al mantenimiento de la puntuación obtenida en la evaluación inicial, o a la obtención de la puntuación máxima de la escala, consiguiendo una deglución normalizada.

Debemos tener en cuenta las limitaciones de esta herramienta. La primera es la necesidad de tener una base de conocimientos sobre la disfagia y los mecanismos deglutorios para poder aplicarla correctamente, manejando de antemano los ítems evaluados. Aunque esto suponga una limitación, el conocimiento sólido de la disfagia por parte del profesional permitirá el uso razonado de la escala EDMUR. La evolución del paciente con disfagia neurógena es muy heterogénea debido a las comorbilidades, la sintomatología asociada a las lesiones neurológicas y la influencia del entorno, entre otros, lo que da lugar a otra limitación:

la imposibilidad del establecimiento de puntuaciones de corte para determinar la continuación o no del tratamiento, así como el alta. Esta multifactorialidad en el paciente con disfagia neurógena ocasiona que los conocimientos, la experiencia y la capacidad de razonamiento del profesional sigan determinando en la actualidad multitud de aspectos como el desarrollo de la evaluación, los tiempos de rehabilitación, la intensidad del tratamiento y la elección de las mejores herramientas para llevarlo a cabo, por lo que la escala EDMUR es un instrumento facilitador de este complicado proceso. La tercera limitación es el tiempo de aplicación necesario al tratarse de una herramienta quizá larga, si bien este puede verse reducido con la experiencia del examinador. Y, por último, la necesidad de ponderación de las puntuaciones finales con el objetivo de que cada aspecto considerado obtenga el mismo peso y los valores finales sean correctos.

Como línea futura de investigación, sería conveniente aumentar la muestra con personas con disfagia neurógena en niveles 5 y 6 de la FOIS. Estos grupos representaron a las personas con menor severidad de la disfagia de toda la muestra y, por tanto, los menos poblados, de forma que no mostraron diferencias significativas entre sí en la prueba H de Kruskal-Wallis para el estudio de la validez de grupos conocidos.

Por otro lado, sería interesante continuar con la validación de la escala EDMUR en otras poblaciones con secuelas de disfagia, evitando el riesgo de desnutrición y deshidratación que plantea esta población.

Como conclusión final, remarcar que la escala EDMUR permite cuantificar de forma objetiva, con una cuantificación numérica, la mejoría de un paciente en todos los parámetros valorables dentro de la rehabilitación multidisciplinar, pudiendo ser utilizada por todos los profesionales implicados en la disfagia neurógena. Esto permitirá ajustar el tratamiento, justificando la continuidad o no, marcando un parámetro numérico y reduciendo la subjetividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Castellanos-Pinedo F, Cid-Gala M, Duque P, Ramírez-Moreno JM, Zurdo-Hernández JM. Daño cerebral sobrevenido: propuesta de definición, criterios diagnósticos y clasificación. *Rev Neurol* 2012;54:357-66. DOI: 10.33588/rn.5406.2011714
- Murciego P, García N. Secuelas del Daño cerebral adquirido, estudio sobre las necesidades terapéuticas. *Rev Logop Foniatría y Audiol* 2019;39(2):52-8. DOI: 10.1016/j.rlfa.2019.02.001
- De Alencar Nunes M, Leon Jurkiewicz A, Sampaio Santos R, Furkim A, Massi G, Pinto G, et al. Correlation between brain injury and dysphagia in adult patients with stroke. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012;16:313-21. DOI: 10.7162/S1809-9772012000300003
- Duarte E, Alonso B, Fernández MJ, Fernández JM, Flórez M, García-Montes I, et al. (2010) Rehabilitación del ictus: modelo asistencial. Recomendaciones de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física, 2009. *Rehab* 44(1):60-8. DOI: 10.1016/j.rh.2009.10.001
- Peña-Chávez R, López-Espinoza M, Guzmán-Inostroza M, Jara-Parra M, Salgado-Ferrada C, Sepúlveda Arriagada C, et al. Factores asociados a la disfagia orofaríngea postictus. *Rev Neurol* 2015;61:295-300. DOI: 10.33588/rn.6107.2015070
- Suárez C, Gil-Carcedo L, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello. Madrid: Ed Méd Panamericana; 2007.
- Clavé Civit P, García Peris P. Guía de diagnóstico y de tratamiento nutricional y rehabilitador de la Disfagia Orofaríngea. Barcelona: Nestlé Nutrition; 2011.
- Crary MA, Mann GDC, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med and Rehab* 2005;86(8):1516-20. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.11.049
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010;19(4):539-49. DOI: 10.1007/s11136-010-9606-8
- Mokkink Lidwine B, Prinsen Cecilia AC, Bouter Lex M, Vet Henrica CW, de Terwee Caroline B. The Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther* 2016;20(2):105-13. DOI: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0143
- Salazar FR, Bernabé E. The Spanish SF-36 in Peru: factor structure, construct validity, and internal consistency. *Asia Pac J Public Health* 2015;27(2):2372-80. DOI: 10.1177/1010539511432879
- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz A. How is an instrument for measuring health to be validated? *An Sist Sanit Navar* 2011;34(1):63-72. DOI: 10.4321/s1137-66272011000100007
- Ding C, Hershberger S. Assessing content validity and content equivalence using structural equation modeling. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary J* 2002;9(2):283-97. DOI: 10.1207/S15328007SEM0902_7
- García Alarcón LA, Balderrama Trápaga JA, Edel Navarro R. Validez de contenido por juicio de expertos: propuesta de una herramienta virtual. *Apertura (Guadalajara, Jal.)* 2017;9(2):42-53. DOI: 10.32870/ap.v9n2.993
- Tangarife JL, Arias JAC. Construcción y validación de escalas de medición en salud: revisión de propiedades psicométricas de propiedades psicométricas. *Archivos de medicina* 2015;11(3):1. DOI: 10.3823/1251
- Hasson F, Keeney S. Enhancing rigour in the Delphi technique research. *Technol Forecast Soc Change* 2011;78:1695-704. DOI: 10.1016/j.techfore.2011.04.005
- Barroso Osuna JM, Cabero Almenara J. La utilización del juicio de experto para la evaluación de TIC: el coeficiente de competencia experta. *Bordón Rev Ped* 2013;65(2):25-38.
- Penfield RD, Giacobbi PR. Applying ascore confidence interval to Aiken's item content relevance index. *Meas Phys Educ Exerc Sci* 2004;8(4):213-25. DOI: 10.1207/s15327841mpee0804_3
- García Sedeño MA, García Tejera M. Estimación de la validez de contenido en una escala de valoración de grado de violencia de género soportado en adolescentes. *Acción Psicológica* 2013; 10(2):41-58. DOI: 10.5944/ap.10.2.11823
- Aiken LR. Three coefficients for analyzing the reliability and validity of ratings. *Educ Psychol Meas* 1985;45:131-42. DOI: 10.1177/0013164485451012
- Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Pers Psychol* 1975;28:563-75. DOI: 10.1111/j.1744-6570.1975.tb01393.x
- Tristan A. Modificación al modelo de Lawshe para el dictamen de validez de contenido de un instrumento objetivo. *Avances en Medición* 2008;6(1):37-48. Recuperado de: <https://www.semanticscholar.org/paper/Modificaci%C3%B3n-al-modelo-de-Lawshe-para-el-dictamen-Trist%C3%A1n-L%20C3%B3pez/401781bbf691f0c15965fc667e98a48e4899165>
- Paneque RJ, García JV, Seijas HF. Construcción y validación de un índice de gravedad para pacientes hospitalizados en áreas clínicas. *Gaceta Sanitaria* 1997;11(3):122-30. DOI: 10.1016/S0213-9111(97)71287-1
- Pedrosa I, Juarros-Basterretxea J, Robles-Fernández A, Basteiro J, García-Cueto E. Pruebas de bondad de ajuste en distribuciones simétricas, ¿qué estadístico utilizar? *Univ Psychol* 2015;14(1):245-54. DOI: 10.11144/Javeriana.upsy13-5.pbad
- Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):112-29. DOI: 10.1016/j.cca.2005.11.007
- Gibbons JD, Chakraborti S. Nonparametric statistical inference. CRC press; 2020.
- Sánchez-Fernández P, Aguilar-de-Armas I, Fuentelsaz-Gallego C, Moreno-Casbas MT, Hidalgo-García R. Fiabilidad de los instrumentos de medición en ciencias de la salud. *Enferm Clin* 2005;15(4):227-36. DOI: 10.1016/s1130-8621(05)71116-5
- Bonett DG, Wright TA. Cronbach's alpha reliability: Interval estimation, hypothesis testing, and sample size planning. *J Organ Behav* 2015;36(1):3-15. DOI: 10.1002/job.1960
- George D, Mallery P. SPSS/PC+ step by step: A simple guide and reference. Belmont CA, Estados Unidos: Wadsworth Publishing Company; 1995. Recuperado de: <https://wps.ablongman.com/wps/media/objects/385/394732/george4answers.pdf>

30. Busquets M, Urquidí C, Pertossi E. Sensibilidad al cambio de la versión español-chileno del cuestionario International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form (ICIQ-SF) para incontinencia urinaria femenina. *Rev Méd Chile* 2016;144(8):1006-11. DOI: 10.4067/S0034-98872016000800007
31. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trial* 1991;12(4):142-58. DOI: 10.1016/s0197-2456(05)80019-4
32. Cruz-Guisado V, Díaz-Borrego P, Romero-Romero B, Rodríguez- Piñero M. Medición de resultados en el daño cerebral adquirido en una unidad de neurorrehabilitación. Estudio a largo plazo. *Rev Neurol* 2017;64:257-63. DOI: 10.33588/rn.6406.2016392
33. López-Liria R, Fernández-Alonso M, Vega-Ramírez FA, Salido-Campos MA, Padilla-Góngora D. Tratamiento y rehabilitación de la disfagia tras enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol* 2014;58:259-67. DOI: 10.33588/rn.5806.2013335
34. Leder SB, Suiter DM. The Yale Swallow Protocol. An Evidence-Based Approach to Decision Making. Switzerland: Springer International Publishing; 2014.
35. Terré R, Mearin F. Evolución de la aspiración laringo-traqueal en la disfagia orofaríngea secundaria a lesión cerebral traumática: cuantificación video-fluoroscópica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2007;99(1):7-12. DOI: 10.4321/s1130-01082007000100003
36. Espitalier F, Fanous A, Aviv J, Bassiouny S, Desuter G, Nerurkar N, et al. International consensus (ICON) on assessment of oropharyngeal dysphagia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135(1):17-21. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.12.009
37. Riquelme LF. Clinical swallow examination (CSE): Can we talk? Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders. *Dysphagia* 2015;24(1):34-9. DOI: 10.1044/sasd24.1.34
38. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. *Dysphagia* 1999;14(3):139-45. DOI: 10.1007/PL00009595
39. Kunieda K, Ohno T, Fujishima I, Hojo K, Morita T. Reliability and Validity of a Tool to Measure the Severity of Dysphagia: The Food Intake Level Scale. *J Pain Symptom Manage* 2013;46(2):201-6. DOI: 10.1016/j.jpainsym-man.2012.07.020



Trabajo Original

Otros

Validación de una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplementos de hierro en madres de niños con anemia

Validation of a belief scale regarding adherence to iron supplementation treatment in mothers of children with anemia

Luz M. Caballero-Apaza¹, Rubén Vidal-Espinoza², Tania C. Padilla-Cáceres³, Rossana Gómez-Campos⁴, Marco Cossio-Bolaños⁵

¹Doctorado en Ciencias de la Salud. Escuela de Posgrado. Universidad Nacional del Altiplano de Puno. Puno, Perú. ²Universidad Católica Silva Henríquez. Santiago, Chile.

³Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Altiplano de Puno. Puno, Perú. ⁴Departamento de Diversidad e Inclusividad Educativa. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile. ⁵Departamento de Ciencias de la Actividad Física. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile

Resumen

Introducción: la anemia en los niños puede provocar deficiencias cognitivas y motoras que pueden conducir a dificultades en el rendimiento académico y la resistencia física, afectando a la salud y el bienestar.

Objetivo: desarrollar y validar una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplemento de hierro en madres de niños con anemia (ECATSH) que viven en una región de altitud del Perú.

Métodos: se efectuó un estudio transversal en 192 madres de niños con anemia que viven en una región de elevada altitud del Perú. Se utilizó el modelo de creencias de salud (MCS) para desarrollar y validar la ECATSH. Para la validez del contenido se utilizó el análisis de juicio de expertos (V de Aiken) y para la validez del constructo, el análisis factorial exploratorio. La confiabilidad se determinó por consistencia interna.

Resultados: en la validez del contenido, la prueba V de Aiken reflejó valores concordantes para la pertinencia (0,60 a 0,90), relevancia (0,75 a 0,95), claridad (0,80 a 0,90) y la escala total (0,75 a 0,92). Los valores de la alfa de Cronbach por pregunta oscilaron desde $\alpha = 0,70$ hasta 0,81, y para la escala total fue de $\alpha = 0,75$. El análisis factorial exploratorio (AFE) reflejó valores de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) de 0,733, la prueba de esfericidad de Bartlett indicó un valor de 968,680 ($p < 0,001$). Los valores propios en las cinco dimensiones reflejaron valores desde 1,05 hasta 4,03. El porcentaje de la varianza para el factor 1 (beneficios = 33,58 %), factor 2 (gravedad = 12,61 %), factor 3 (señales de acción = 10,78 %), factor 4 (barreras = 8,07 %), factor 5 (susceptibilidad = 7,63 %) y total de la escala fue de 74,12 %.

Conclusión: el MCS es una herramienta útil que permitió validar la escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplemento de hierro en madres de niños con anemia que viven a elevada altitud del Perú.

Palabras clave:

Escala de creencias.
Anemia. Validez.
Confiabilidad. Madres.
Altitud.

Abstract

Introduction: anemia in children can cause cognitive and motor deficits that can lead to difficulties in academic performance, physical endurance, affecting health and well-being. Objective: to develop and validate a scale of beliefs about adherence to iron supplementation treatment in mothers of children with anemia (SBAIST) living in a high altitude region of Peru.

Methods: a cross-sectional study was conducted in 192 mothers of children with anemia living in a high altitude region of Peru. The Health Belief Model (HBM) was used to develop and validate the SBAIST. Expert judgment analysis (Aiken's V) was used for content validity and exploratory factor analysis for construct validity. Reliability was determined by internal consistency.

Results: for content validity, Aiken's V test showed concordant values for relevance (0.60 to 0.90), relevance (0.75 to 0.95), clarity (0.80 to 0.90) and total scale (0.75 to 0.92). Cronbach's alpha values per question ranged from $\alpha = 0.70$ to 0.81, and for total scale was $\alpha = 0.75$. The exploratory factor analysis (EFA) reflected Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) values of 0.733, Bartlett's test of sphericity indicated a value of 968.680 ($p < 0.001$). The eigenvalues in the five dimensions reflected values from 1.05 to 4.03. The percentage of variance for factor 1 (benefits = 33.58 %), factor 2 (severity = 12.61 %), factor 3 (action cues = 10.78 %), factor 4 (barriers = 8.07 %), factor 5 (susceptibility = 7.63 %), and for the total scale was 74.12 %.

Conclusion: HBM is a useful tool that allowed validation of the scale of beliefs about adherence to iron supplementation treatment in mothers of children with anemia living at high altitude in Peru.

Keywords:

Belief scale. Anemia.
Validity. Reliability. Mothers.
Altitude.

Recibido: 03/11/2021 • Aceptado: 23/01/2022

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Caballero-Apaza LM, Vidal-Espinoza R, Padilla-Cáceres TC, Gómez-Campos R, Cossio-Bolaños M. Validación de una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplementos de hierro en madres de niños con anemia. Nutr Hosp 2022;39(4):888-895

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03938>

Correspondencia:

Marco Cossio Bolaños. Departamento de Ciencias de la Actividad Física. Universidad Católica del Maule. Campus San Miguel. Avenida San Miguel, 3605. Talca, Chile
e-mail: mcossio1972@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La anemia se considera el trastorno por deficiencia de micronutrientes más común del mundo y puede afectar a una persona en cualquier momento y en todas las etapas de la vida (1). Se define como la afección en la que la concentración de hemoglobina (Hb) y los números de glóbulos rojos (RBC) son más bajos de lo normal e insuficientes para satisfacer las necesidades fisiológicas de una persona (2).

De hecho, los factores que contribuyen a la presencia de anemia, como la inseguridad alimentaria, el agua potable y el saneamiento, y, en última instancia, las causas más inmediatas de la anemia (p. ej., deficiencias nutricionales, enfermedades, inflamación y trastornos de la Hb) (3,4) son importantes factores de riesgo global que afectan a la salud de la mujer y del niño (5).

En general, la anemia en los niños puede provocar deficiencias cognitivas y motoras que pueden conducir a dificultades en el rendimiento académico, reducción de la resistencia física, bajo peso al nacer y, posteriormente, afectación de la salud y el bienestar (6-8).

La anemia es la segunda causa mundial de discapacidad y afecta a más de la mitad de los niños en edad preescolar en los países en desarrollo y al menos al 30-40 % en los países industrializados (9,10). Por ejemplo, en el Perú, el 29 % de los niños menores de 5 años se encuentran en el quintil más bajo de pobreza y sufren retraso del crecimiento, y el 39 % tienen anemia (11).

En ese sentido, el Ministerio de Salud del Perú, basados en la alta prevalencia de la anemia observada a nivel nacional, exige a todos los niños de 6 a 59 meses la suplementación diaria de 12,5 mg de hierro (12), sin considerar los niveles de consumo de hierro y macronutrientes.

Los programas comunitarios de salud y nutrición están en funcionamiento en muchos países del mundo. Su función es, en parte, mejorar el acceso a la tecnología y los recursos, pero también es importante para fomentar el cambio de comportamiento y, de manera más general, para apoyar las prácticas de cuidado (13). Por ejemplo, en el Perú, estos programas se centran en la suplementación con hierro y ácido fólico (IFA) durante el embarazo y la suplementación continua con IFA 30 días después del parto, las gotas de hierro (sulfato ferroso) para los bebés de 0 a 6 meses, y los suplementos de micronutrientes para los lactantes de 6 a 36 meses (14).

Sin embargo, estos programas pueden verse perjudicados debido a las creencias populares, puesto que la falta de un reconocimiento suficiente de las costumbres locales y las prácticas médicas indígenas por parte de los proveedores de servicios de salud puede influir en el uso de los servicios de salud proporcionados por el gobierno (15), por lo que estudiar las creencias culturales sobre la anemia en las madres que viven en una región de elevada altitud es relevante.

De hecho, las percepciones de la comunidad sobre la enfermedad, incluidos los nombres utilizados para describirla, a menudo están determinadas por elementos socioculturales que podrían influir en la prevalencia de la enfermedad y dificultar o facilitar las intervenciones (16).

En ese sentido, las opiniones de la comunidad sobre las causas de la anemia, aunque no son exhaustivas, están en gran medida alineadas con las causas comunes en los países de ingresos bajos y medianos (es decir, deficiencias nutricionales y enfermedades infecciosas [17], respectivamente).

Por lo tanto, hasta donde se sabe, no existe una escala que permita evaluar las creencias sobre la adherencia al tratamiento por suplemento de hierro en las madres de niños con anemia, pues el desarrollo de una escala para estos fines podría ayudar a comprender y aclarar los cocimientos y conceptos sobre la anemia de las madres que tienen hijos con anemia, especialmente en las regiones de altitud.

Para tal fin, para desarrollar esta nueva escala, esta investigación se basó en el Modelo de Creencias de Salud (MCS), los que postulan que las personas tomarán medidas para prevenir la enfermedad dependiendo de si se consideran susceptibles de padecer una condición (susceptibilidad percibida), de la gravedad en la percepción, la percepción de barreras, el beneficio percibido y las señales de acción (18). Además, el MCS se ha adaptado con éxito a diversos contextos socioculturales y de actualidad (19).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue desarrollar y validar una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplementos de hierro en madres de niños con anemia que viven en una región de altitud del Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se efectuó un estudio transversal en madres de niños con anemia que viven en una región de elevada altitud del Perú. La población que asistía a la consulta pediátrica de los cuatro centros de salud de la ciudad de Puno (Perú) fue de 905 madres. El tamaño de la muestra se estimó de forma probabilística (sistemática), determinándose un 22,09 % (200 madres) con un intervalo de confianza del 95 %. Se invitó a participar voluntariamente a las 200 madres; sin embargo, 192 aceptaron participar en el estudio. El rango de edad fue de 19 a 42 años con un promedio de edad de $29,1 \pm 5,5$ años. Las características sociodemográficas de las madres estudiadas y de los niños se pueden observar en la tabla I.

Todas las madres son oriundas de Puno (Perú). Esta ciudad está localizada a 3812 m sobre el nivel del mar, a orillas del Lago Titicaca (al sureste del país, en la meseta del Collao) y dentro de los límites de La Paz (Bolivia); su economía se basa en la minería, la agricultura, la ganadería y el turismo (20).

Se incluyeron en el estudio las madres que eran mayores de edad (> 18 años) con educación escolar secundaria (leen y escriben). Se excluyó a las madres que no completaron la escala y a las que no eran oriundas de la región (Puno, Perú). Las madres no recibieron ningún tipo de incentivo económico para desarrollar el estudio. Todo el procedimiento se realizó de acuerdo con el Comité de Ética local y la Declaración de Helsinki para seres humanos.

Tabla I. Características sociodemográficas de las madres estudiadas y los hijos diagnosticados de anemia

Características de las madres	n	%
<i>Edad (años)</i>		
19 a 24 años	36	18,8
24 a 30 años	90	46,9
30 a 36 años	48	25,0
36 a 42 años	18	9,4
<i>Grado de instrucción</i>		
Educación secundaria	61	31,8
Educación técnica	48	25,0
Educación universitaria	83	43,2
<i>Estado conyugal</i>		
Soltera	19	9,9
Casada	34	17,7
Conviviente	139	72,4
Características de los niños	n	%
<i>Sexo:</i>		
Niños	102	53,1
Niñas	90	46,9
<i>Edad (años)</i>		
< 6 meses	3	1,6
De 6 a 11 meses	66	34,4
De 12 a 17 meses	55	28,6
De 18 a 23 meses	38	19,8
De 24 a 29 meses	15	7,8
De 30 a 36 meses	15	7,8
<i>Diagnóstico de anemia</i>		
Anemia leve (10,0-10,9)	124	64,6
Anemia moderada (7,0 a 9,9)	65	33,9
Anemia severa (< 7,0)	3	1,6

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE APLICACIÓN DE LA ESCALA DE CREENCIAS

El proceso de recolección de datos se efectuó en los meses de julio a septiembre de 2021. La encuesta se diseñó en dos etapas. En la primera, se contactó a las madres que llegaron al control pediátrico de sus hijos (consultorios de crecimiento y desarrollo) de cuatro centros de salud de la ciudad de Puno. Aquí se les informó sobre el objetivo del estudio y se les entregó el consentimiento informado para que autorizasen su participación. En la segunda etapa se recogieron los consentimientos informados y a las que aceptaron se les proporcionó la ECATSH para madres de niños con anemia. Este instrumento se organizó en dos partes: a) variables sociodemográficas y dimensiones de la escala. Se les entregó la escala en formato físico (lápiz y papel) y se les explicó que disponían de 20 minutos para responder.

Además, en todo momento, los dos encuestadores explicaron y ayudaron a resolver dudas durante el proceso de la encuesta.

PROCEDIMIENTOS PARA LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LA ESCALA

La validez de la ECATSH se determinó por medio de dos técnicas: validez de contenido (expertos) y validez de constructo. El primero se efectuó por medio del juicio de expertos siguiendo las sugerencias descritas por Wierseman (21). Para desarrollar esta escala nos basamos en el Modelo de Creencias de Salud, que postula originalmente la adopción de conductas de salud preventiva en los Estados Unidos y que ha sido adaptado con éxito para diversos contextos socioculturales y de actualidad (19). La operacionalización se observa en la tabla II. Se evidencian 5 dimensiones (susceptibilidad, gravedad, beneficios, barreras y señales de acción) con un total de 17 preguntas.

Se convocó a 9 profesionales de la salud (3 nutricionistas, 3 pediatras y 3 enfermeras). Todos los profesionales tenían una experiencia de $12,3 \pm 4,5$ años y todos tenían estudios de posgrado en el área. Se les envió vía e-mail la escala con cinco dimensiones y un total de 15 preguntas. En el instructivo se indicaba que debían evaluar cada una de las preguntas y su correspondencia a cada dimensión utilizando una escala de 1 a 5 puntos. Los indicadores evaluados fueron: relevancia, pertinencia y claridad. Para evaluar el grado en que los ítems reflejaban las áreas de contenido se utilizaron las sugerencias descritas por Escurra (22). En general, de las 17 preguntas formuladas inicialmente, los jueces sugirieron eliminar 5 preguntas (preguntas 11, 12, 13, 14 y 15), quedando conformado el cuestionario con 12 preguntas.

El segundo tipo de validez adoptado fue el análisis factorial exploratorio (AFE). Antes de realizar el AFE se consideraron los criterios de adecuación de la muestra de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y el valor de esfericidad de Bartlett para establecer la relevancia del análisis factorial. Además, se verificó la estructura subyacente de los datos para encontrar el mejor modelo (23). El modelo de análisis de componentes principales entregó las 5 dimensiones propuestas inicialmente (validez de contenido) y con cargas factoriales elevadas para las 12 preguntas. La confiabilidad se determinó por consistencia interna, calculando la alfa de Cronbach por pregunta y escala total.

ESTADÍSTICA

La normalidad de los datos se verificó por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Se analizó la estadística descriptiva de frecuencias, porcentajes, rango, promedios ($\bar{X}$), desviación estándar (DE), asimetría, y curtosis. Para evaluar la adecuación de los ítems a los criterios de validez del contenido se utilizó la V de Aiken y se aceptaron los valores superiores de la V de Aiken $\geq 0,75$ (24). Para la validez por constructo (AFE) se consideraron en el modelo de ajuste los criterios de adecuación de

Tabla II. Operacionalización de la variable

Variables	Indicadores	Subindicadores
Adherencia al tratamiento por suplemento de hierro	Susceptibilidad percibida	1. Mi hijo tiene un alto riesgo de padecer anemia grave o severa
		2. Es probable que, a causa de la anemia, mi hijo se enferme más fácilmente que otros niños
	Gravedad percibida	3. La anemia es una enfermedad grave y sus consecuencias son peligrosas
		4. Si mi hijo esta con anemia, podría enfermarse gravemente con cualquier infección (inf respiratorias, urinarias, gastrointestinales, otras)
		5. Si mi hijo esta con anemia no podrá ser bueno intelectualmente
	Beneficios percibidos	6. Los suplementos de hierro pueden prevenir o curar la anemia en mi hijo
		7. Los suplementos de hierro evitarían que mi hijo tenga anemia más grave o severa
		8. Los suplementos de hierro facilitarían la recuperación de mi hijo de su cuadro de anemia
	Barreras percibidas	9. Los suplementos de hierro son complicados de administrar
		10. Los suplementos de hierro tienen efectos secundarios desagradables
		11. Los suplementos de hierro les hacen más daño a los niños
		12. Resulta difícil recordar las indicaciones para una buena administración de los suplementos de hierro
		13. Los suplementos de hierro son caros
		14. Los comentarios negativos sobre los suplementos de hierro (de familiares y vecinos) influyen en mis decisiones
	Señales de acción	15. La recomendación en los medios de comunicación (radio, televisión, redes sociales, etc.) me convence de administrar el suplemento de hierro
		16. La recomendación del médico tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro
		17. La recomendación de la(s) enfermera(s) tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro

la muestra de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), el valor de esfericidad de Bartlett para establecer la relevancia del análisis factorial y el índice de ajuste comparativo (CFI). El análisis proporcionó la medida de la varianza explicada, las cargas factoriales, las comunalidades y la aproximación del Chi cuadrado. Para la consistencia interna se utilizó el coeficiente de Cronbach a través de la fórmula de Spearman-Brown y Guttman (25). En todos los casos se adoptó una $p < 0,05$. Los resultados fueron procesados y analizados inicialmente en planillas de Excel y, luego, en el SPSS 18.0.

RESULTADOS

Los valores de la validación por contenido se observan en la tabla III. La prueba V de Aiken reflejó valores concordantes para los tres indicadores, por ejemplo, para la pertinencia entre 0,60 y 0,90, para la relevancia entre 0,75 y 0,95, para la claridad entre 0,80 y 0,90, y para la escala total entre 0,75 y 0,92.

Los valores descriptivos de la ECATSH y la confiabilidad por la alfa de Cronbach se observan en la tabla IV. La asimetría mostró valores que oscilan desde -1,64 hasta 0,06 y la curtosis desde -1,58 hasta 2,48. En ambos casos, la distribución de la muestra es normal. Además, los valores de la alfa de Cronbach por pregunta oscilaron de 0,70 a 0,81, y para la escala total fueron de 0,75.

Los valores del AFE se pueden observar en la tabla V. Las cargas factoriales agruparon 5 factores, cuyos valores van desde 0,58 hasta 0,91, mientras que las comunalidades reflejaron valores desde 0,56 hasta 0,92 en las 12 preguntas. El modelo de ajuste reflejó valores de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) 0,733, la prueba de esfericidad de Bartlett indicó un valor de 968,680 ($p < 0,001$). Los valores propios en las cinco dimensiones reflejaron valores desde 1,05 hasta 4,03. El porcentaje de la varianza para el factor 1 (beneficios) fue del 33,58 %, para el factor 2 (gravedad) fue de 12,61 %, para el factor 3 (señales de acción) del 10,78 %, para el factor 4 (barreras) del 9,537 % y para el factor 5 (susceptibilidad) del 7,74 %. En general, el porcentaje acumulado de la escala fue del 75,25 %.

Tabla III. Indicadores evaluados para la validación de la ECATDH por contenido

N.º	Preguntas	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Total
1	Mi hijo tiene un alto riesgo de padecer anemia grave o severa	0,60	0,80	0,85	0,75
2	Es probable que, a causa de la anemia, mi hijo se enferme más fácilmente que otros niños	0,85	0,90	0,85	0,87
3	La anemia es una enfermedad grave y sus consecuencias son peligrosas	0,80	0,75	0,80	0,75
4	Si mi hijo está con anemia, podría enfermarse gravemente (enfermedades respiratorias, urinarias, gastrointestinales, otras)	0,70	0,70	0,85	0,75
5	Si mi hijo está con anemia, no podrá ser bueno intelectualmente	0,70	0,75	0,80	0,75
6	Los suplementos de hierro pueden prevenir o curar la anemia de mi hijo	0,90	0,90	0,90	0,75
7	Los suplementos de hierro evitarán que mi hijo tenga anemia grave o severa	0,85	0,90	0,85	0,75
8	Los suplementos de hierro facilitarán la recuperación de mi hijo de su cuadro de anemia	0,80	0,90	0,80	0,75
9	Los suplementos de hierro son complicados de administrar	0,75	0,70	0,80	0,75
10	Los suplementos de hierro tienen efectos secundarios desagradables	0,85	0,85	0,80	0,83
16	La recomendación del médico tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro	0,90	0,95	0,90	0,92
17	La recomendación de la(s) enfermera(s) tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro	0,90	0,95	0,90	0,92

Tabla IV. Análisis descriptivo y valores de la alfa de Cronbach de la ECATSH

N.º	Preguntas	Media	DE	Asimetría	Curtosis	Cronbach
1	Mi hijo tiene un alto riesgo de padecer anemia grave o severa	3,51	1,24	-0,45	-1,16	0,73
2	Es probable que, a causa de la anemia, mi hijo se enferme más fácilmente que otros niños	3,68	1,04	-0,72	-0,53	0,73
3	La anemia es una enfermedad grave y sus consecuencias son peligrosas	4,22	1,06	-1,26	0,28	0,72
4	Si mi hijo está con anemia, podría enfermarse gravemente (enfermedades respiratorias, urinarias, gastrointestinales, otras)	3,88	0,91	-0,75	-0,08	0,73
5	Si mi hijo está con anemia, no podrá ser bueno intelectualmente	4,33	0,93	-1,64	2,25	0,74
6	Los suplementos de hierro pueden prevenir o curar la anemia de mi hijo	3,67	1,04	-0,54	-0,91	0,71
7	Los suplementos de hierro evitarán que mi hijo tenga anemia grave o severa	3,57	1,07	-0,47	-1,12	0,71
8	Los suplementos de hierro facilitarán la recuperación de mi hijo de su cuadro de anemia	3,56	1,04	-0,61	-0,79	0,70
9	Los suplementos de hierro son complicados de administrar	2,98	1,07	0,06	-1,58	0,81
10	Los suplementos de hierro tienen efectos secundarios desagradables	3,47	1,07	-0,53	-1,1	0,79
16	La recomendación del médico tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro	3,97	0,95	-1,25	1,36	0,75
17	La recomendación de la(s) enfermera(s) tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro	4,17	0,84	-1,4	2,48	0,75

Tabla V. Cargas factoriales y comunales de la ECATSH basadas en análisis factorial exploratorio

N.º	Dimensiones	Cargas factoriales	Comunalidades	Valores propios	% Varianza	% Acumulado
Factor 1: Beneficios						
7	Los suplementos de hierro evitarán que mi hijo tenga anemia grave o severa	0,91	0,92	4,03	33,58	33,58
8	Los suplementos de hierro facilitarán la recuperación de mi hijo de su cuadro de anemia	0,9	0,9			
6	Los suplementos de hierro pueden prevenir o curar la anemia de mi hijo	0,89	0,86			
Factor 2: Gravedad						
5	Si mi hijo está con anemia, no podrá ser bueno intelectualmente	0,9	0,81	1,51	12,61	46,19
4	Si mi hijo está con anemia, podría enfermarse gravemente (enfermedades respiratorias, urinarias, gastrointestinales, otras)	0,58	0,56			
3	La anemia es una enfermedad grave y sus consecuencias son peligrosas	0,72	0,69			
Factor 3: Señales de acción						
17	La recomendación de la(s) enfermera(s) tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro	0,83	0,74	1,29	10,78	56,97
16	La recomendación del médico tiene efecto en mi decisión de administrar el suplemento de hierro	0,74	0,59			
Factor 4: Barreras						
10	Los suplementos de hierro tienen efectos secundarios desagradables	0,82	0,71	1,14	9,537	66,51
9	Los suplementos de hierro son complicados de administrar	0,8	0,69			
Factor 5: Susceptibilidad						
2	Es probable que, a causa de la anemia, mi hijo se enferme más fácilmente que otros niños	0,89	0,86	1,05	7,74	75,25
1	Mi hijo tiene un alto riesgo de padecer anemia grave o severa	0,74	0,7			

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar una escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplemento de hierro en madres de niños con anemia que viven en una región de altitud del Perú.

Los resultados han demostrado que el Modelo de Creencias de Salud (MCS) se ha adaptado con éxito al objetivo de nuestro

estudio. Los constructos que se sugieren en la literatura, como la condición de susceptibilidad percibida, gravedad, barreras, beneficios y señales de acción (18,26,27) se validaron según el panel de expertos consultado.

En su conjunto, los expertos han valorado por medio de la V de Aiken la validez del contenido, reflejando concordancia en 12 de las diecisiete preguntas (eliminando 5 preguntas), quedando conformada la escala por un total de 12 preguntas que se consideraron ex-

celentes en términos de pertinencia, claridad y relevancia (28). Esto demuestra que el uso y la aplicación de esta escala podría tener un papel importante en la prevención y comprensión de la anemia entre las madres e incluso sobre la adherencia al tratamiento con suplemento de hierro en las madres de niños con anemia.

En esencia, una vez obtenida la validación del contenido de las cinco dimensiones y sus 12 preguntas por los expertos, utilizamos la validez del constructo (AFE). El modelo reflejó coincidentemente cinco dimensiones y 12 preguntas, cumpliendo con los criterios de los índices de bondad de ajuste en el KMO (0,733), la prueba de Bartlett ($p < 0,001$) y el porcentaje de explicación de la varianza (75,25 %) según lo descrito en la literatura (29,30,31).

Las cargas factoriales obtenidas en las 12 preguntas reflejaron valores desde 0,58 hasta 0,91, y en las comunales entre 0,56 y 0,92. Estos resultados evidencian claramente la correspondencia entre el elemento y el factor al igual que otros estudios que han utilizado el MCS para validar escalas en pacientes con cáncer y diabetes (32,33), respectivamente.

En relación a la confiabilidad, la ECATSH mostró una alfa de Cronbach de 0,75, siendo este valor aceptable según lo mencionado en la literatura (34,35), lo que garantiza la confiabilidad por consistencia interna. Además, varios estudios que han usado el MCS han reportado valores similares de confiabilidad (36,37).

En consecuencia, el MCS es una de las teorías más comúnmente utilizada en la educación y promoción de la salud para explicar el cambio y el mantenimiento de los comportamientos relacionados con la salud y sirve como marco de referencia para las intervenciones del comportamiento de la salud en general (38).

Este modelo está determinado por creencias o percepciones personales sobre una enfermedad/condición de salud y las estrategias disponibles para disminuir su ocurrencia (39), pues evaluar las creencias y prácticas de las madres por medio de la ECATSH puede permitir la adopción de conductas de salud preventiva frente a la anemia, por lo que las personas, en general, cambian sus comportamientos y estilos de vida, especialmente cuando entienden que la enfermedad es grave (40). Estos cambios deben ser sostenidos en el tiempo y a gran escala para reducir el riesgo de enfermedades futuras.

Al parecer, solo así las personas empiezan a adoptar comportamientos preventivos que posteriormente pueden permitir superar barreras y mostrar señales de acción (27) en aras de obtener beneficios potencialmente saludables (17).

En general, la ECATSH puede servir no solo a los investigadores de las ciencias de la salud sino también a las instituciones públicas y privadas para desarrollar políticas de intervención que permitan evaluar las creencias de las madres con hijos anémicos y para verificar la eficacia de los programas de intervención que tienen que ver con la adherencia y la prevención de la anemia (10).

Por lo tanto, las madres juegan un papel fundamental en la configuración de los comportamientos de salud infantil, especialmente si se trata de la anemia, pues los conceptos y las creencias erróneos sobre la anemia pueden ir en contra de la salud de sus hijos, puesto que lejos de ayudar, pueden conducir a una deficiencia continua de micronutrientes, lo que puede afectar el sistema inmunológico durante el crecimiento y desarrollo de los niños.

La investigación en general presenta algunas fortalezas, dado que es el primer estudio que valida la escala ECATSH para su uso en regiones geográficas de altitud; además, puede servir de línea de base para futuras comparaciones, con lo que se puede extender su aplicación a otras regiones geográficas de altitud. Sin perjuicio de lo anterior, el estudio también presenta algunas limitaciones que deben ser reconocidas: por ejemplo, la selección de la muestra fue no probabilística, lo que podría limitar la generalización a otras realidades; los futuros estudios deben interesarse en aplicar la escala no solo a madres de niños con anemia sino también a madres de niños sin anemia y en regiones de bajas altitudes.

En conclusión, el Modelo de Creencias de Salud (MCS) es una herramienta útil que permitió validar por contenido y por medio del análisis factorial exploratorio la escala de creencias sobre la adherencia al tratamiento con suplemento de hierro (ECATSH) en madres de niños con anemia que viven a elevada altitud en el Perú. Los resultados sugieren su uso y aplicación en los programas de salud que evalúan la prevención y el tratamiento de la anemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alemayehu M, Meskele M, Alemayehu B, Yakob B. Prevalence and correlates of anemia among children aged 6-23 months in Wolaita Zone, Southern Ethiopia. *PloS one* 2019;14(3):e0206268. DOI: 10.1371/journal.pone.0206268
2. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity; 2011 [Acceso 4 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
3. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011;378(9809):2123-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62304-5
4. Namaste SM, Aaron GJ, Varadhan R, Peerson JM, Suchdev PS; BRINDA Working Group. Methodologic approach for the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 1):333S-47S. DOI: 10.3945/ajcn.116.142273
5. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013;1(1):e16-25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
6. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006;64:S34-43. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00243.x
7. Madan N, Rusia U, Sikka M, Sharma S, Shankar N. Developmental and Neuropsychologic Deficits in Iron Deficiency in Children. *The Indian Journal of Pediatrics* 2011;78:58-64. DOI: 10.1007/s12098-010-0192-0
8. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effects of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy on Child Mental Development in Rural China. *Pediatrics* 2013;131:e755-63. DOI: 10.1542/peds.2011-3513
9. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO; 2005.
10. Anokye R, Acheampong E, Edusei AK, Mprah WK, Ofori-Amoah J, Amoah VMK, et al. Perception of childhood anaemia among mothers in Kumasi: a quantitative approach. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):142. DOI: 10.1186/s13052-018-0588-4
11. Curi-Quinto K, Ortiz-Panozo E, López de Romaña D. Malnutrition in all its forms and socio-economic disparities in children under 5 years of age and women of reproductive age in Peru. *Public Health Nutr* 2020;23(S1):89-100.
12. Ministerio de Salud (MINSA). Guía técnica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niñas, niños y adolescentes en establecimientos de salud del primer nivel de atención. MINSA: Lima, Perú; 2016.

13. Engle PL, Bentley M, Pelto G. The role of care in nutrition programmes: current research and a research agenda. *Proc Nutr Soc* 2000;59(1):25-35. DOI: 10.1017/S0029665100000045
14. Ministerio de Salud del Perú MINSA—Documento Técnico: Plan Nacional para la Reducción y Control de la Anemia Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú 2017-2021. MINSA; 2017. p. 1-65. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4189.pdf>.
15. Mathez-Stiefel SL, Vandebroek I, Rist S. Can Andean medicine coexist with biomedical healthcare? A comparison of two rural communities in Peru and Bolivia. *J Ethnobiology Ethnomedicine* 2012;8:26. DOI: 10.1186/1746-4269-8-26
16. Dhabangi A, Idro R, John CC, Dzik WH, Siu GE, Opoka RO, et al. Community perceptions of paediatric severe anaemia in Uganda. *PLoS One* 2019;14(1):e0209476. DOI: 10.1371/journal.pone.0209476
17. Awuah RB, Colecraft EK, Wilson ML, Adjorlolo LK, Lambrecht NJ, Nyan-takyi-Frimpong H, et al. Perceptions and beliefs about anaemia: A qualitative study in three agroecological regions of Ghana. *Matern Child Nutr* 2021;17(4):e13181. DOI: 10.1111/mcn.13181
18. Jones CL, Jensen JD, Scherr CL, Brown NR, Christy K, Weaver J. The Health Belief Model as an explanatory framework in communication research: exploring parallel, serial, and moderated mediation. *Health communication* 2015; 30(6):566-76. DOI: 10.1080/10410236.2013.873363
19. Griffin MJ. Health belief model, social support, and intention to screen for colorectal cancer in older African American men. *Health Promotion & Education* 2012;51(1):12-22.
20. Cossio-Bolaños MA, Sanchez-Macedo L, Lee Andruske C, Fuentes-López J, Limachi-Flores M, Apaza-Cruz J, et al. Physical growth and body adiposity patterns in children and adolescents at high altitudes in Peru: Proposed percentiles for assessment. *Am J Hum Biol* 2020;32(5):e23398. DOI: 10.1002/ajhb.23398
21. Wiersma LD. Conceptualization and development of the sources of enjoyment in youth sport questionnaire. *Meas Phys Educ Exerc Sci* 2001;5:153-7. DOI: 10.1207/S15327841MPEE0503_3
22. Escurra M. Cuantificación de la validez de contenido por criterio de jueces. *Rev Psicol* 1989;6:103-11.
23. Bollen KA. *Structural Equations with Latent Variables*, 1st ed. Wiley & Sons: New York, NY, USA; 1989.
24. Bulger SM, Hourner LD. Modified delphi investigation of exercise science in physical education teacher education. *J Teach Phys Educ* 2007; 26:57-80.
25. Guttman L. Fundamentos del análisis del escalograma. En: Wainerman CH (Comp), *Escala de Medición en Ciencias Sociales; Nueva Visión: Buenos Aires, Argentina*; 1976. p. 291-330.
26. Glanz K, Rimer BA, Viswanath K. *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice*. 4th ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2008.
27. Hosseini Z, Karimi Z, Mohebi S, Sharifirad Gh, Rahbar A, Gharlipour Z. Nutritional Preventive Behavior of Osteoporosis in Female Students: Applying Health Belief Model (HBM). *Int J Pediatr* 2017;5(1):4137-44. DOI: 10.22038/ijp.2016.7560
28. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment* 1994;6:284-90. DOI: 10.1037/1040-3590.6.4.284
29. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural equation modeling: a multidisciplinary journal* 1999;6(1):1-55. DOI: 10.1080/10705519909540118
30. Schermelleh-Engel K, Moosbrugger H, Müller H. Evaluating the fit of structural equation models: tests of significance and descriptive goodness-of-fit measures. *Methods of Psychological Research* 2003;8:23-74.
31. Dini A, Alves DF, Oliveira H, Guirardello E. Validez y confiabilidad de un instrumento de clasificación de pacientes pediátricos. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2014;22(4):598-603. DOI: 10.1590/0104-1169.3575.2457
32. Champion VL. Instrument refinement for breast cancer screening behaviors. *Nurs Res* 1993;42(3):139-43.
33. Kartal A, Ozsoy SA. Validity and reliability study of the Turkish version of Health Belief Model Scale in diabetic patients. *Int J Nurs Stud* 2007;44(8):1447-58. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2007.06.004
34. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
35. Streiner DL. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess* 2003;80:99-103. DOI: 10.1207/S15327752JPA8001_18
36. Inal E, Dogan N. Improvement of General Disaster Preparedness Belief Scale Based on Health Belief Model. *Prehosp Disaster Med* 2018;33(6):627-36. DOI: 10.1017/S1049023X18001012
37. Wu S, Feng X, Sun X. Development and evaluation of the health belief model scale for exercise. *Int J Nurs Sci* 2020;7(Suppl 1):S23-S30. DOI: 10.1016/j.ijnss.2020.07.006
38. Saha KK, Frongillo EA, Alam DS, Arifeen SE, Persson LA, Rasmussen KM. Appropriate infant feeding practices result in better growth of infants and young children in rural Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1852-9. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1852
39. Diddana TZ, Kelkay GN, Dola AN, Sadore AA. Effect of Nutrition Education Based on Health Belief Model on Nutritional Knowledge and Dietary Practice of Pregnant Women in Dessie Town, Northeast Ethiopia: A Cluster Randomized Control Trial. *J Nutr Metab* 2018;21(2018):6731815. DOI: 10.1155/2018/6731815
40. Khani Jeihooni A, Hidarnia A, Kaveh MH, Hajizadeh E. The Effect of a Prevention Program Based on Health Belief Model on Osteoporosis. *J Res Health Sci* 2015;15(1):47-53.



Trabajo Original

Otros

Effect of voluntary wheel running on gut microbiota composition in developing mice *Efecto de la rueda voluntaria que gira sobre la composición de la microbiota intestinal en ratones en desarrollo*

Changjian Wan^{1,2}, Zhi-Bin Liu², Haoyuan Tan³, Zhuyu Zhang², Qiong Zhou², Li-Hua Yao⁴, Wei Meng^{1,2}, Songhua Wang^{1,2}

¹School of Sport Science. Jiangxi Science and Technology Normal University. Nanchang, China. ²Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry. Jiangxi Science and Technology Normal University. Nanchang, China. ³Clinical School of Acupuncture and Rehabilitation. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine. Guangzhou, China. ⁴School of Life Science. Jiangxi Science and Technology Normal University. Nanchang, China

Abstract

Background: exercise can increase the species and quantity of beneficial gut microbiota, enrich the diversity of microflora, and promote the development of symbiotic bacteria, especially in the stage of ontogeny. However, there is little evidence of the short-term voluntary exercise effect on the gut microbiota in developing mice.

Material and method: therefore, we used short-term voluntary wheel running model to study the gut microbiota of developing mice (1 month old), and detected the fecal samples by 16S rRNA gene sequencing.

Results: the results showed that after 4 weeks of voluntary wheel running, the body weight of the running group was significantly lower than that of the control group.

Conclusion: there was a significant separation between the running group and the control group in beta diversity measures. At the family level, the clostridiales flora of the running group was higher than that of the control group. Compared with the control group, the abundance of parabacteroides flora and anaerovorax flora increased significantly, and the abundance of anaerotruncus flora and odoribacter flora decreased significantly in the running group. These results showed that gut microbiota be affected after short-term voluntary wheel running in developing mice.

Keywords:

Gut microbiota. Excise.
Voluntary wheel running.
Mice.

Received: 10/11/2021 • Accepted: 03/04/2022

Authors' contribution: Changjian Wan, and Zhi-Bin Liu contribute to this work equally. SW and WM conceived and designed the experiments. CW, ZL, HT, ZZ performed the experiments, collected and analyzed the data. SW wrote the article and QZ, LY revised the article. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: we thank the BGI-Shenzhen for the analysis of data.

Funding: this work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31860605, 32160123, 31660292, 31960193), the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20212BAB205003, 20212ACB205002, 20202BABL205022), the Key project of Science and Technology Program of Department of Education of Jiangxi Province (GJJ190579) and the Youth Top-notch Talent Support Program of Jiangxi Science & Technology Normal University (2016QNB.JRC005). Jiangxi "Double Thousand Plan" Cultivation Program for Distinguished Talents in Scientific and Technological Innovation (xsq2019201011).

Availability of data and materials: all data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Ethics approval: all experimental procedures used in this study were approved by the Animal Ethics Committee of the Jiangxi Science and Technology Normal University. The care and use of all animals were performed according to the Guidelines for Animal Experiments of the Jiangxi Science and Technology Normal University.

Wan C, Liu Z, Tan H, Zhang Z, Zhou Q, Yao L, Meng W, Wang S. Effect of voluntary wheel running on gut microbiota composition in developing mice. *Nutr Hosp* 2022;39(4): 896-904

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03944>

Correspondence:

Songhua Wang and Wei Meng. Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry. Jiangxi Science and Technology Normal University.
e-mails: wangsonghua18@126.com;
meng7883@163.com

Resumen

Introducción: el ejercicio puede aumentar las especies y la cantidad de microbiota intestinal beneficiosa, enriquecer la diversidad de la microflora y promover el desarrollo de bacterias simbióticas, especialmente en la etapa de ontogenia. Sin embargo, hay poca evidencia del efecto del ejercicio voluntario a corto plazo sobre la microbiota intestinal en ratones en desarrollo.

Material y método: por lo tanto, utilizamos un modelo de carrera de ruedas voluntario a corto plazo para estudiar la microbiota intestinal de ratones en desarrollo (1 mes de edad) y detectamos las muestras fecales mediante la secuenciación del gen 16S rRNA.

Resultados: los resultados mostraron que después de 4 semanas de carrera voluntaria con ruedas, el peso corporal del grupo de carrera fue significativamente más bajo que el del grupo de control.

Conclusión: hubo una diferencia significativa entre el grupo de corredores y el grupo de control en las medidas de diversidad beta. A nivel familiar, la flora de clostridiales del grupo de corredores fue mayor que la del grupo de control. En comparación con el grupo de control, la abundancia de flora parabacteroides y flora anaerovorax aumentó significativamente, y la abundancia de flora anaerotruncus y flora odoribacter disminuyó significativamente en el grupo de carrera. Estos resultados mostraron que la microbiota intestinal se ve afectada después de la carrera voluntaria a corto plazo en ratones en desarrollo.

Palabras clave:

Microbiota intestinal.
Extirpar. Marcha voluntaria
de la rueda. Ratones.

INTRODUCTION

When vertebrates are born, a large number of microbiota parasite to the body through exposing external environment (mouth, vagina, skin, gut, etc.) (1). After a long time of evolution, a mutually beneficial symbiotic relationship has been formed between microorganisms and the host, in which gut microbiota are one of the most complex micro ecosystems (2). There are more than 100 trillion bacteria in the distal intestine, which are composed of thousands of microbiota, including two main category, *Phyla Bacteroides* (60-65 %), *Firmicutes* (20-25 %) and some less *Phyla Actinomycetes*, *Verruocous Microflora* and *Proteus*, forming an interactive complex community (3). The main nutritional source of gut microbiota is the indigestible carbohydrate in the diet. Its fermentation produces acetic acid, propionic acid and butyric acid, called short chain fatty acids (SCFAs). SCFAs are secreted into the intestinal cavity and then enter the blood through epithelial cells, so as to reach various organs and play a role as the substrate of energy metabolism (4).

Gut microbiota have the functions of metabolism, immunity and intestinal protection. They are strong metabolic capacity and functional plasticity and this functional plasticity of gut microbiota depend on the development stage at a great extent (5). Studies have found that the microbial function promoted by exercise during the developmental period (6). The significant of microbial development in this period has also been revealed in the study of Germ-free (GF) mice. It was found that the anxiety behavior of developing GF mice in the elevated maze could be weakened by transplanting gut microbiota of normally fed developing mice, but not in adult mice (7). In addition, early administration of antibiotics can lead to an increase in body weight and fat in adulthood (8). The gut microbiota during development period play an important role through the host life and have high plasticity (9). Therefore, the developmental stage may be the key regulation stage of gut microbiota. It is very important to intervene the gut microbiota in the developmental stage, so as to have an effect on the whole organism.

Campbell et al. found that exercise has a unique effect on gut microbiota independent of diet in mice (10). In the study of human, it is found that the populations of *Prevotella* and *Brevi-*

bacterium of professional cyclists are significantly higher than those of amateur cyclists, and are closely related to the training frequency (11). In addition, in the study of obese and thin people, it was found that 6 weeks of continuously exercise increased the concentration of SCFAs in thin people, but had no effect on obese people. After the exercise stopped, the changes of gut microbiota were reversible, indicating that this change is related to obesity, independent of diet, but depends on the continuously exercise (12). Evans et al. also confirmed that exercise can prevent obesity and induce changes in the percentage of major bacteria in obese mice fed with high fat (13). It was found that six weeks of voluntary wheel running also significantly increased the butyrate concentration in the cecum of rats, resulting in changing in the composition of gut microbiota (14). Other study found that even four weeks of voluntary wheel running can increase the number of *Bifidobacteria* and *Lactobacillus*, both of which are related to emotion and lean body components (15). A large amount of evidences showed that exercise has a significant impact on gut microbiota in adult, but the evidence of the impact of exercise on gut microbiota in the development stage did not be well studied. Therefore, in order to reveal the effect of short-term exercise on gut microbiota in developing animals, we designed the following experiments with voluntary wheel running exercise. In this study, we used 1-month-old mice with voluntary wheel running exercise. After 4 weeks of voluntary wheel running exercise, 16S rRNA was used to sequence the feces of developing mice.

MATERIALS AND METHODS

SUBJECTS AND HOUSING

Male KM mice (1-month-old) from Hunan SJA Laboratory Animal Co., Ltd. were selected. With the approval of the animal ethics committee of Jiangxi Science and Technology Normal University. All mice were weighed weekly, and had ad libitum access to food and water. The feed was dried national rodent feed and fed in a naturally ventilated animal room. The temperature was 24.0 ± 1.0 °C and the humidity was 40 %-60 %.

VOLUNTARY WHEEL RUNNING

One-month-old male mice born on the same day were selected for the experiment, and the mice were randomly assigned to the control group and the running group at the beginning of the experiment, 15 mice in the control group and 15 mice in the running group, a total of 30 mice, were raised in 6 polyethylene cages (270 mm × 260 mm × 200 mm), each 5 mice, and a total of three batches of experiments were performed to ensure that the mice were not separated from each other at the beginning of the experiment. No significant difference. In order to reduce the impact of running wheels on the environment, running wheels were placed in the cages of two groups of rats, and the runners that could move freely were placed in the running group of rats in one cage, while the control group and runners could not move freely. Normal feeding (16) 4 weeks after sampling and testing.

FECAL SAMPLE COLLECTION

After 4 weeks of normal feeding, a stool sample was collected at 9 am on the first day after the exercise. During sampling, mice were placed in sterile glass cages. After defecation, mice were collected with sterilized tweezers at the first time, and feces were placed in 1.5 ml sterile spiral cap tube (USA scientific, FL), put it into liquid nitrogen for rapid freezing and store it at -80 °C (16).

16S rRNA GENE SEQUENCING AND MICROBIAL COMPOSITION ANALYSIS

Samples were prepared for sequencing using established protocols (17). The previously stored stool samples were extracted with DNA using QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). After sample preparation, variable region (V3-V4) of 16S rRNA genes present in each sample was PCR-amplified with forward and reverse primers (F515/R806). The reverse primer is barcoded with an error-correcting 12-base Golay code to facilitate demultiplexing of up to 30 samples (18). Following purification and precipitation to remove PCR artifacts, samples were subjected to multiple sequencing on an Illumina HiSeq. Operational taxonomic units (OTUs) were picked using a "closed reference" approach" (19). In brief, this approach takes sequenced reads and compares them to a reference database. A sequence is considered a "hit" if it matches something in the reference database at greater than 97 % sequence identity. If an experimental sequence failed to match any member of the reference collection, it was discarded. Closed-reference picking is preferable to "de-novo" or "open-reference" picking in well characterized mice gut communities because the curated reference database acts as a filter; low quality or noisy sequences which get past the quality control steps, but do not actually represent novel OTUs, are eliminated. GreenGenes May 2013 version was the reference database used (20), and

all sequence processing was done with QIIME v 1.8.0 using the UCLUST algorithm. Taxonomy and phylogeny were taken from the GreenGenes reference collection. The sequence was spliced by FLASH (Fast Length Adjustment of Short reads, v1.2.11), and the quality was further controlled by Quantitative Insights Into Microbial Ecology (QIIME). Rarefaction is a conservative approach that normalizes library size to prevent type I errors in a variety of techniques applied by QIIME. Recent literature has questioned the "statistical admissibility" of rarefaction in the context of differential abundance testing (e.g. ANOVA), but provide a superior method for only the basic two-way comparison. PCoA, supervised learning, and other methods perform poorly without rarefaction when sequencing depth differs between samples. To check that our selected rarefaction depth was not responsible for erroneous conclusions, these data were also rarefied at higher levels to check that patterns were not artifacts of low sequence coverage. The sparse curve and the species distribution bar graph were constructed by QIIME, the alpha diversity measures and beta diversity measures of the two experimental groups were calculated (16).

RESULTS

VOLUNTARY WHEEL RUNNING AFFECTED THE BODY WEIGHT OF MICE

The figure 1A showed that the weight of mice in the control group and the running group presented an upward trend. There was no significant difference in the weight of mice in the running group and the control group at the first three weeks. At the end of the fourth week, the running group weighed less than the control group ($p < 0.05$).

EFFECT OF VOLUNTARY WHEEL RUNNING ON OUT STATISTICS OF GUT MICROBIOTA

To determine the composition of gut microbiota, the 16S rRNA sequencing technology were used. A total of 30 fecal samples (15 in the control group and 15 in the running group) were collected. Under 97 % similarity, 638 OUT were obtained and determined as the core microbiota of the running group and the control group. Through the rapid visualization of species composition and abundance, the microbiota was further analyze. At the same time, the number of OUT shared by the two groups of mice is 602, 25 were specific to the control group and 11 were specific to the running group (Fig. 2A). To evaluate the adequacy of sample number and species richness, the species accumulation box diagram was used. The number of samples reaches 30, the observed number curve of species in the figure tends to be flat, indicating that the experimental sample size is sufficient (Fig. 2B). The width and flatness of RANK curve reflected the higher richness and uniformity of species composition in this experimental sample (Fig. 2C).

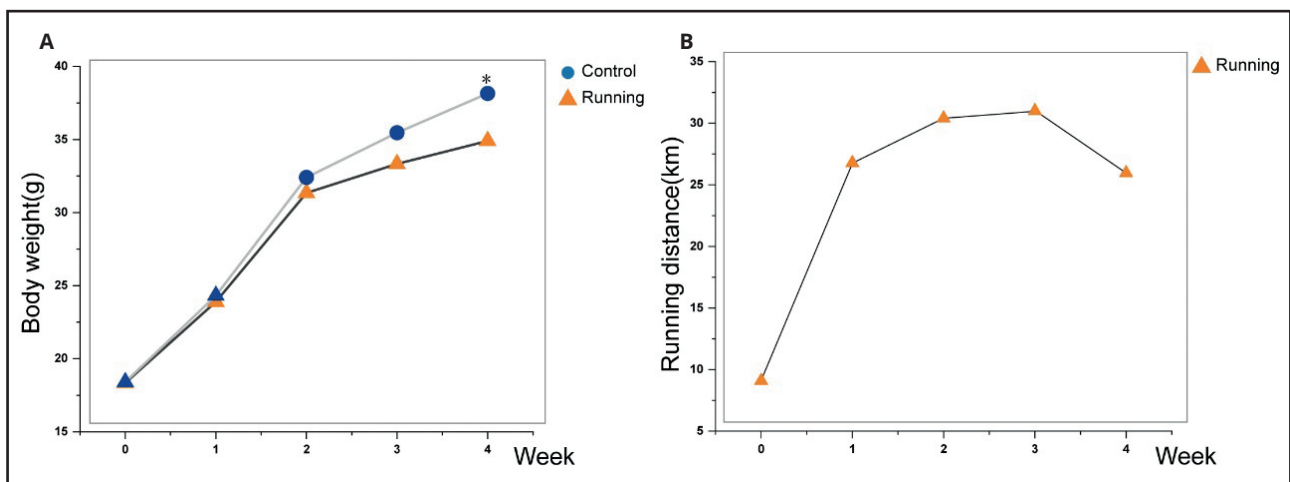


Figure 1.

Comparison of exercise degree and mouse weight. A. There was no significant difference in body weight between the running group and the control group at 3 weeks, but there was a significant difference in body weight at the fourth week. B. The amount of exercise in the running group increased gradually in the first three weeks and decreased gradually from the fourth week.

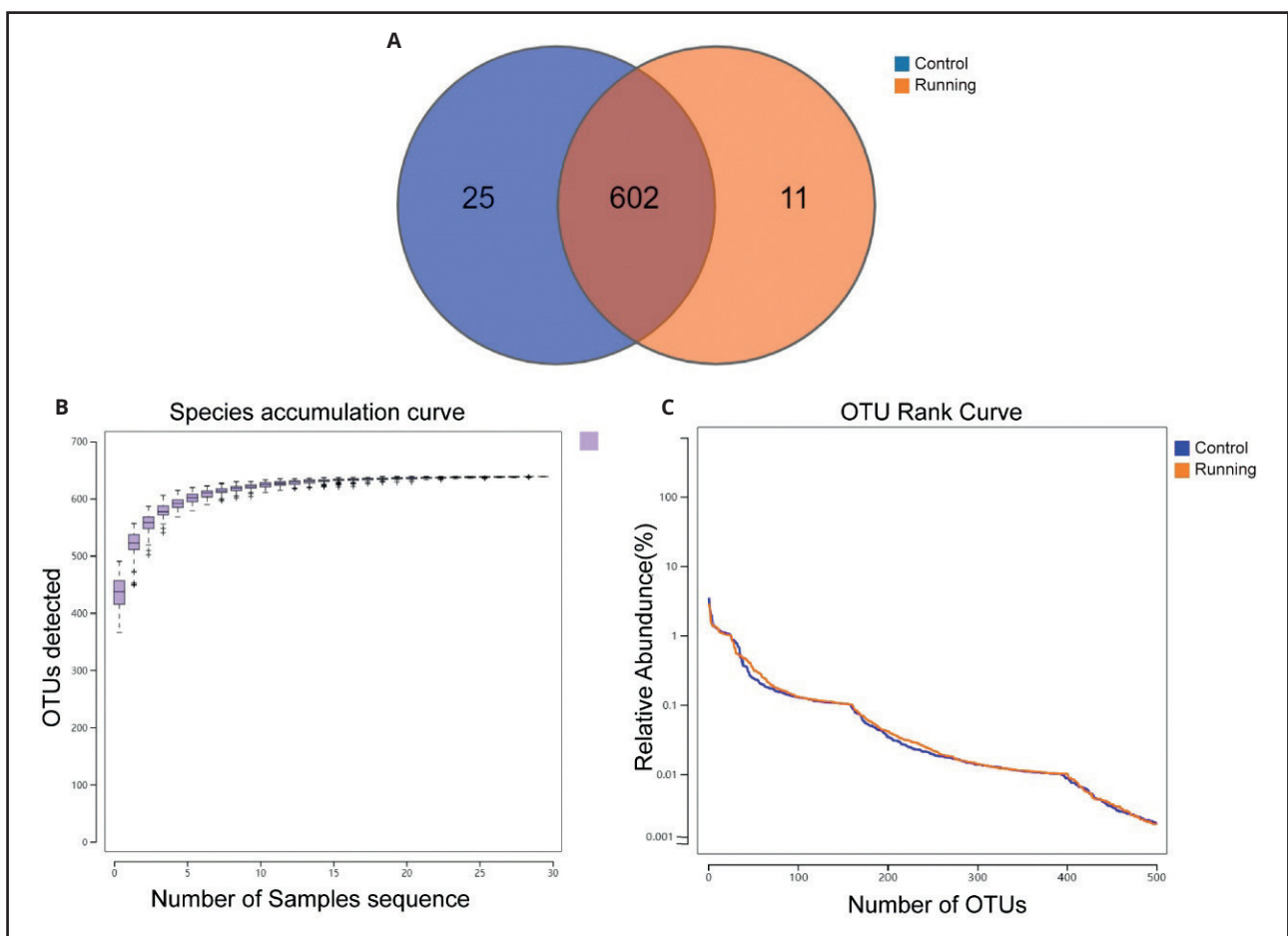


Figure 2.

Comparison of abundance of gut microbiota between running group and control group. A. The two groups of mouse samples share the Venn diagram of OTU. B. Species accumulation box diagram shows species richness. C. Rank curves represent species richness and evenness. The curve width indicates that the species composition is more abundant. The flat curve indicates that the species composition is relatively uniform.

EFFECT OF VOLUNTARY WHEEL RUNNING ON OF GUT MICROBIOTA IN THE PHYLUM AND GENUS LEVEL

The species composition and proportion are intuitively displayed through the species column chart. In the phylum level, *Firmicutes* (55.80 %), *Bacteroidetes* (42.63 %) and *Proteus* (0.69 %) are the main flora of the gut microbiota in the running group. These three dominant flora account for 99.12 % of the total sequence, and unclassified gut flora only accounts for 0.88 %. In the control group, *Firmicutes* (54.02 %), *Bacteroidetes* (44.2 %) and *Proteus* (0.86 %), and unclassified intestinal flora accounted for 0.92 % (Fig. 3A). In the genus level, the most abundant genus in the running group included *Clostridium_Xlva* (19.86 %), *Barnesiella* (18.05 %), *Parabacteroides* (5.59 %), *Alistipes* (5.21 %) and *Intestinimonas* (1.34 %). The most abundant genus in the control group included *Barnesiella* (23.02 %) and *Clostridium_Xlva* (18.18 %), *Alistipes* (4.92 %), *Bacteroides* (4.15 %) and *Intestinimonas* (2.26 %). Although the gut microbes in the running group were slightly different from those in the control group among the 10 genus, but the significant difference caused by voluntary exercise was only found in *Intestinimonas* ($p < 0.05$).

EFFECTS OF VOLUNTARY WHEEL RUNNING ON GUT MICROBIOTA IN ALPHA DIVERSITY MEASURES

In order to further analyze the differences of microbial community structure between the two groups of mice, we carried out alpha diversity measures analysis, the sparse curve is flat. This indicated that the number of out clusters is reasonable (Fig. 4A).

At the same time, through the comparison of various indexes, the Shannon index of gut microbial diversity in the running group is higher than that in the control group, but there is no significant difference ($p = 0.14$). At the same time, the ace index of the running group was also higher than that of the control group. In terms of gut microbial richness, there are trends in the sob index ($p = 0.12$), ACE index ($p = 0.30$), coverage index ($p = 0.08$) and Chao index ($p = 0.74$) of the running group were higher than those of the control group, but there was no significant difference between groups (Fig. 4B).

EFFECTS OF VOLUNTARY WHEEL RUNNING ON GUT MICROBIOTA IN BETA DIVERSITY MEASURES

In order to visualize the similarity and uniqueness of gut microbiota in the running group and the control group, we used OTU principal component analysis based on unweighted UniFrac distance (PCA: PCa1 18.35 % vs. pca2 15.78 %) and weighted distance principal coordinate analysis (PCoA: pcoa1 17.34 % vs. pcoa2 13.33 %). In our study of gut microbiota in beta diversity measures. It showed that the significant separation ($p < 0.01$) between the gut microbiota of mice in the running group and in the control group (Fig. 5D). The non-metric multidimensional scale (NMDS) showed that there is difference of gut microbiota between running group and control group based on the Bray Curtis distance (Fig. 5C). Each component of circulating PCA is reached to maximize the interval between them. Therefore, in the analysis using PLS-DA, there is a significant difference between the running group and the control group. The two groups tend to aggregate separately from each other, indicating that each

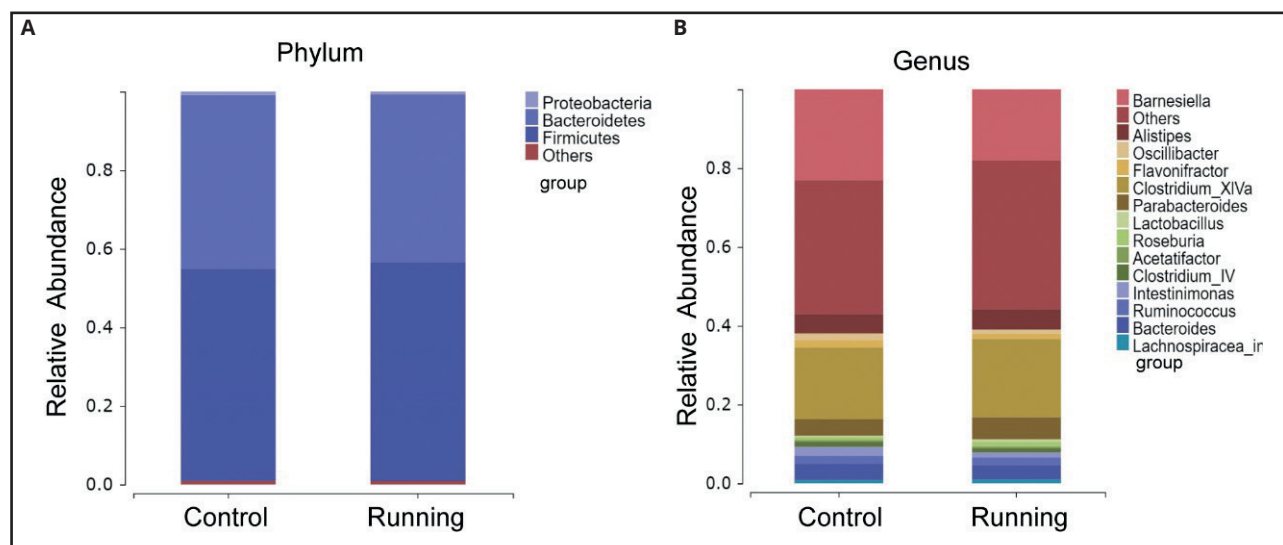


Figure 3.

Comparison of gut microbial composition between running group and control group. A. Microbiota classification at the phylum level of running group and control group. B. Microbiota classification at the genus level of running group and control group (less than 0.5 % is classified to others).

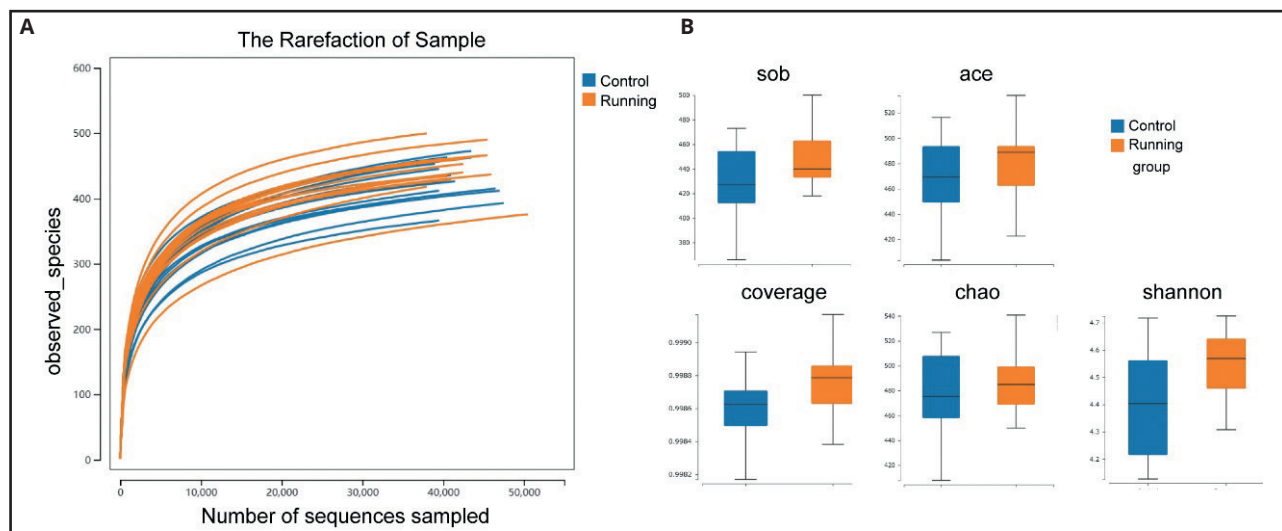
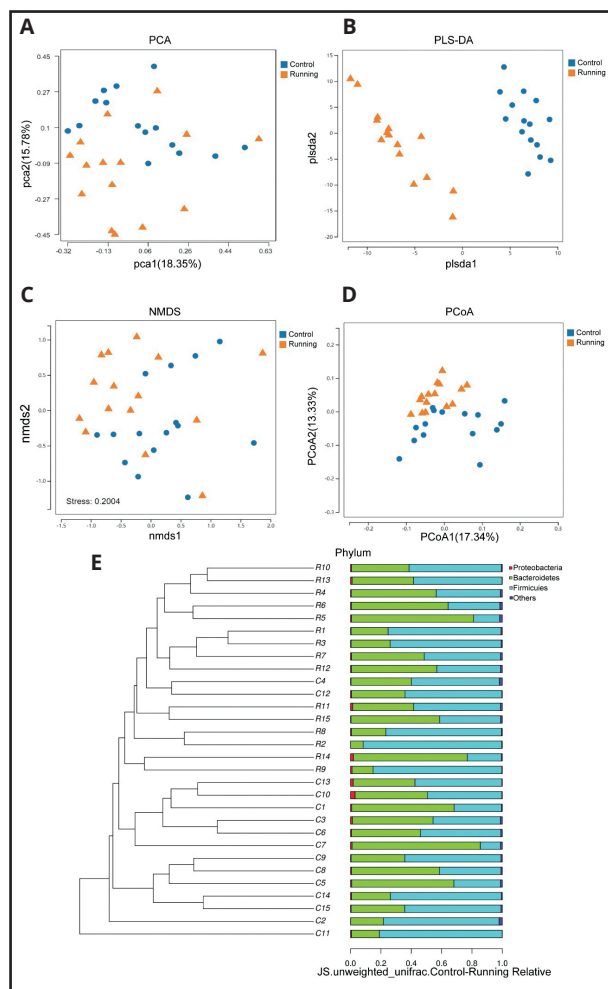


Figure 4.

Comparison of gut microbiota between running group and control group in alpha diversity measures. A. The sparse curve is flat, indicating that the number of out clusters is reasonable. B. The comparison of alpha diversity, including species richness index (sob index, ACE index, coverage index, Chao index) and evenness index (Shannon index), all indexes of mice in the running group were higher than those in the control group.



group has a unique microbial population (Fig. 5D). UPGMA cluster analysis was conducted according to the unweighted UniFrac distance matrix, and the relative abundance of species at the gate level was integrated. On the left was the result of UPGMA cluster tree and on the right was the species abundance histogram. It was found that the OTU of gut microbiota in the running group was in the same branch and close to each other. The gut microbiota of mice in the control group are in another branch and far away, indicating that there is a difference in the OTU composition of gut microbiota between the running group and the control group (Fig. 5E).

EFFECTS OF VOLUNTARY WHEEL RUNNING ON FLORA OF GUT MICROBIOTA

In order to further determine whether specific individual bacterial taxa are rich in differences between the running group and the control group, we conducted Lefse analysis, which combines

Figure 5.

Comparison of gut microbiota between running group and control group in beta diversity measures. A: OTU principal component analysis (PCA: PCa1 18.35 % vs. pca2 15.78 %). B: Partial least squares discriminant analysis. C: Non metric multidimensional scaling. D: Principal coordinate analysis (PCA: PCa1 18.35 % vs. pca2 15.78 %), each point represents a sample, and there is a significant difference between the running group and the control group. E: Do UPGMA cluster analysis according to the unweighted UniFrac distance matrix, integrate the cluster results with the species relative abundance of each sample at the gate level, and show the species composition and differences.

LDA with effect size measurement (Fig. 5A). The following five taxa show the differential distribution of LDA score > 2 : *parabactoides* flora in the running group ($p < 0.05$) compared with the control group, the *clostridiales* flora ($p < 0.01$) and *anaerovorax* flora ($p < 0.01$) were more abundant in running group. *Anaerotruncus* flora ($p < 0.05$) and *odoribacter* flora ($p < 0.01$) were more abundant in the control group (Fig. 6A).

The differential enrichment of specific bacteria was shown by the branching diagram based on LDA = 2. For pairwise comparison, two genera in the control group and one family and two genera in the running group play an important role. These results suggested that voluntary wheel running may have a significant impact on the shaping of gut microbiota in developing mice (Fig. 6B).

DISCUSSION

Exercise has a significant impact on gut microbiota (21), and may have a unique positive impact on the stage of development. In this study, we used voluntary wheel running for the first time to study the effect of voluntary wheel running on gut microbiota in the development stage of mice, so as to determine the effect of voluntary wheel running on gut microbiota in developing mice. The body weight, the statistics of OUT, the composition of microbiota and α and β diversity were measured. The weight of developing mice was decreased significantly, the gut microbiota β diversity was increased, and some microbial flora at the genus level and family level were changed after 4 weeks of voluntary wheel run-

ning compare to control group. These data showed that the development stage has a significant impact on gut microbiota after voluntary wheel running, and may have a series of positive effects.

Voluntary running is not only one of the more effective ways to affect the body in external stimulation, but also avoids the stress effects caused by other forced exercise (22). A recent study showed that there was a high correlation between physical and emotional stress during exercise and the changes of gastrointestinal microbial composition (23). For example, Clark and Mach had shown that exercise induced stress reduces the level of *Turicibacter* spp in the cecum and increases the level of *Ruminococcus gnavus*, which have a clear role in intestinal mucus degradation and immune function (24). In addition, exercise induced stress leads to the release of catabolic hormones, inflammatory cytokines and microbial molecules, and can affect the composition of gut microbiota through the brain gut axis (25). Therefore, the experiment selects voluntary exercise as the form of exercise to explore the effect of voluntary exercise on gut microorganisms in developing mice.

At the phylum level, *Firmicutes* and *Bacteroidetes* are the main flora. *Firmicutes* is an important source of butyrate and plays an important role in the metabolism, digestion and absorption of protein and other nutrients (26). It can not only act on energy metabolism and increase islet sensitivity, but also increase the expression of leptin gene. *Bacteroides* mainly produces acetate and propionate. Propionate had been shown to reduce the expression of fatty acid initial synthase, while acetate can promote the secretion of insulin and auxin releasing peptide (27). In a recent study, it was found that exercise not only prevented weight gain caused by high-fat diet, but also increased the proportion of *Firmicutes/Bacteroidetes* (28). The proportion of *Firmicutes/Bacteroidetes* has been found to be related to animal models and human obesity status and predict obesity (29). Therefore, *Firmicutes/Bacteroidetes* is often regarded as a marker of obesity (30). However, the correlation between obesity characterization and proportion cannot be directly proved (31). This result has not been obtained in many studies, and even the opposite result has appeared, that is, the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* decreases with the appearance of obesity characterization (32). In this study, it is found that when the weight measurement of developing mice is completed at the end of the experiment, The weight of mice in the running group was significantly lower than that in the control group (Fig. 1A), but the proportion of *Firmicutes/Bacteroidetes* in the control group was lower than that in the running group (Fig. 3A), which may be due to the large difference in the relative abundance of *Firmicutes* and *Bacteroidetes* in the same population (31).

At the family level, Lefse analysis showed that the *clostridiales* flora in the running group was significantly increased compared with the control group, and the decrease of *clostridiales* flora was related to the physiological imbalance of Crohn's disease, Crohn's disease is a disease of the digestive tract (33). In previous studies, it was found that regular and moderate running can have beneficial effects on gut microbiota, symptoms of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease (34). In this experiment, after the effect of voluntary wheel running on developing mice,

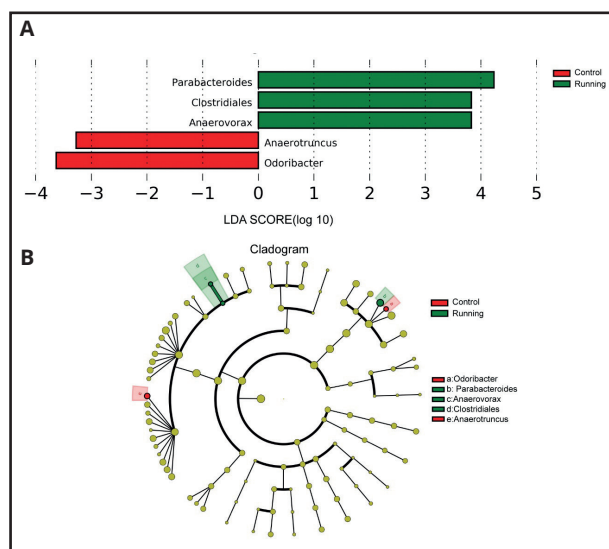


Figure 6.

Ratio of LDA effect size of significantly different microbial groups derived from lefse analysis. A. Cladogram illustrates the phylogenetic relationship between the taxonomic groups of intestinal microbiota in the samples of mice in the running group and the control group. B. The absolute value of LDA is 2. The original p value of Kruskal Wallis test is used for discriminant analysis. The greater the score, the greater the difference.

the abundance of *clostridiales flora* was improved (Fig. 6A). The results suggested that the effect of voluntary wheel running on developing mice may be caused by the changes of gut microbiota.

At the genus level, Lefse analysis showed that voluntary wheel running led to a significant increase in the abundance of *parabacteroides flora* and *anaerovorax flora*, and a significant decrease in the abundance of *anaerotruncus flora* and *odoribacter flora*. *Parabacteroides flora*, as one of the core flora of human body, is abundant in non-obese individuals (35), and some *parabacteroides flora* can produce propionic acid and succinic acid to prevent various metabolic disorders, such as insulin resistance and obesity caused by diet, which is negatively correlated with body weight (36). This relationship was also reflected in our experiment, that is, the weight of mice in the voluntary wheel running group decreased and the *parabacteroides flora* increased. In addition, *anaerovorax flora* has therapeutic effects on a variety of diseases, such as the significant reduction of *anaerovorax flora* in patients with depression (37). In this experiment, exercise increased the abundance of *parabacteroides flora* and *anaerovorax flora* (Fig. 6A), indicating that voluntary wheel running may enhance physical immunity during development by increasing the abundance of *parabacteroides flora* and *anaerovorax flora*. Previous studies supported our experimental results and found that the abundance of *anaerotruncus flora* increased in obese mice (64) and humans (65). This suggests that *anaerotruncus flora* may be a marker of obesity. In this experiment, the *anaerotruncus flora* of mice in the control group was significantly more than that in the running group (Fig. 6A), and the weight of mice in the control group was significantly higher than that in the control group. In addition, voluntary wheel running may lead to inflammation through the increase of *anaerotruncus flora* abundance. The abundance of *odoribacter flora* is also related to a variety of diseases. The study found that the abundance of *odoribacter flora* in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) was significantly higher than that in healthy people, and the pathogenesis of ADHD was related to the decrease of dopamine secretion in the central nervous system, suggesting that it may be that *odoribacter flora* caused ADHD by regulating the secretion of dopamine (67). In this experiment, exercise reduces the abundance of *odoribacter flora* (Fig. 6A), which indicates that voluntary exercise may regulate the secretion of neurotransmitters in developing children, so as to prevent ADHD.

In this study, we found the effects of four weeks voluntary exercise on gut microbiota in developing mice and a series of beneficial effects. Through the changes of some families and genera of gut microbiota in developing mice, we can further understand how voluntary exercise has beneficial effects on gut microbiota in developing mice. It was found that short-term voluntary exercise had a specific effect on gut microbiota in the development stage. This experiment provides a theoretical basis and research basis for the effect of voluntary exercise on gut microbiota to promote health in the development stage, but the mechanism of action between exercise and gut microbiota and the beneficial effects of gut microbiota still need to be further explored.

REFERENCES

1. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449(7164):811-8. DOI: 10.1038/nature06245
2. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004;12(3):129-34. DOI: 10.1016/j.tim.2004.01.001
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207-14. DOI: 10.1038/nature11234
4. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(43):16767-72. DOI: 10.1073/pnas.0808567105
5. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005;307(5717):1955-9. DOI: 10.1126/science.1109051
6. Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, Shanahan F, Clarke G, Claessens MJ, et al. Microbes & neurodevelopment--Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun* 2015;50:209-20. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.07.009
7. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3047-52. DOI: 10.1073/pnas.1010529108
8. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(4):522-9. DOI: 10.1038/ijo.2011.27
9. Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009;3:45-54. DOI: 10.4137/cmped.s2008
10. Campbell SC, Wisniewski PJ, Noji M, McGuinness LR, Häggblom MM, Lightfoot SA, et al. The Effect of Diet and Exercise on Intestinal Integrity and Microbial Diversity in Mice. *PLoS One* 2016;11(3):e0150502. DOI: 10.1371/journal.pone.0150502
11. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, Hanson BM, Chen L, Lek SH, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* 2017;5(1):98. DOI: 10.1186/s40168-017-0320-4
12. Allen JM, Mailing LJ, Niemiro GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50(4):747-57. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001495
13. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2016;13:43. DOI: 10.1186/s12970-016-0155-6
14. Boutron-Ruault MC, Marteau P, Lavergne-Slove A, Myara A, Gerhardt MF, Franchisseur C, et al.; EriPolyp Study Group. Effects of a 3-mo consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on parameters of colorectal carcinogenesis in patients with or without small or large colorectal adenomas. *Nutr Cancer* 2005;53(2):160-8. DOI: 10.1207/s15327914nc5302_5
15. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3047-52. DOI: 10.1073/pnas.1010529108
16. Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLoS One* 2015;10(5):e0125889. DOI: 10.1371/journal.pone.0125889
17. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 2011;12(5):R50. DOI: 10.1186/gb-2011-12-5-r50
18. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, Berg-Lyons D, Lozupone CA, Turnbaugh PJ, et al. Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108 (Suppl 1):4516-22. DOI: 10.1073/pnas.1000080107
19. Navas-Molina JA, Peralta-Sánchez JM, González A, McMurdie PJ, Vázquez-Baeza Y, Xu Z, et al. Advancing our understanding of the human microbiome using QIIME. *Methods Enzymol* 2013;531:371-444. DOI: 10.1016/B978-0-12-407863-5.00019-8
20. McDonald D, Price MN, Goodrich J, Nawrocki EP, DeSantis TZ, Probst A, et al. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and

- evolutionary analyses of bacteria and archaea. *ISME J* 2012;6(3):610-8. DOI: 10.1038/ismej.2011.139
21. Allen JM, Berg Miller ME, Pence BD, Whitlock K, Nehra V, Gaskins HR, et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* (1985) 2015;118(8):1059-66. DOI: 10.1152/japplphysiol.01077.2014
 22. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol* 2005;486(1):39-47. DOI: 10.1002/cne.20493
 23. Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun* 2008;22(3):354-66. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.08.009
 24. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2016;13:43. DOI: 10.1186/s12970-016-0155-6
 25. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(6):397-409. DOI: 10.1038/nrn2647
 26. Berry D. The emerging view of Firmicutes as key fibre degraders in the human gut. *Environ Microbiol* 2016;18(7):2081-3. DOI: 10.1111/1462-2920.13225. Epub 2016 Feb 4. Erratum in: *Environ Microbiol* 2016;18(12):5305.
 27. Kong LC, Tap J, Aron-Wisniewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* 2013;98(1):16-24. DOI: 10.3945/ajcn.113.058743
 28. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One* 2014;9(3):e92193. DOI: 10.1371/journal.pone.0092193
 29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/nature05414
 30. De Bandt JP, Waligora-Dupriet AJ, Butel MJ. Intestinal microbiota in inflammation and insulin resistance: relevance to humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(4):334-40. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328347924a
 31. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients* 2020;12(5):1474. DOI: 10.3390/nu12051474
 32. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JL, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):58-65. DOI: 10.3945/ajcn.110.010132
 33. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60(5):631-7. DOI: 10.1136/gut.2010.223263
 34. Diduch BK. Gastrointestinal Conditions in the Female Athlete. *Clin Sports Med* 2017;36(4):655-69. DOI: 10.1016/j.csm.2017.06.001
 35. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol* 2015;15:100. DOI: 10.1186/s12876-015-0330-2
 36. Chang CJ, Lin CS, Lu CC, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun* 2015;6:7489. DOI: 10.1038/ncomms8489
 37. Yu M, Jia H, Zhou C, Yang Y, Zhao Y, Yang M, et al. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *J Pharm Biomed Anal* 2017;138:231-239. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.02.008
 38. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014;63(5):727-35. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303839
 39. Xu P, Wang J, Hong F, Wang S, Jin X, Xue T, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res* 2017;62(4). DOI: 10.1111/jpi.12399
 40. Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nat Commun* 2017;8:15062. DOI: 10.1038/ncomms15062



Trabajo Original

A mathematical description for the nutrition therapy ecosystem

Una descripción matemática del ecosistema de terapia nutricional

Leandro Silveira Monteiro da Silva, Haroldo Falcão Ramos da Cunha

Nutrotech. Rio de Janeiro, RJ. Brazil

Abstract

Background: nutrition therapy is a complex area of healthcare systems that encompasses patient characteristics, medical decision making, nutritional formula characteristics, and costs, composing a complex ecosystem. The integration of these different domains is actualized in medical prescription in a heuristic and iterative way, taking into account patient characteristics and formulas, with a limited capacity for in-scale calculations and inclusion of factors involved in the prescription of nutritional formulas and other ecosystem elements. From a practical standpoint, depicting the four areas as equalities could provide the necessary equivalence to study dependence and consequence from left- and right-side terms.

Objectives: the objective of this theoretical study is to provide a mathematical model that describes and integrates different aspects of nutrition therapy.

Methods: in this theoretical study, we deducted a mathematical representation for nutrition therapy using first-grade equations and simple calculus techniques.

Results: a formula that coordinates four elements of the nutrition therapy ecosystem was found: cashflow, compliance adherence, patient, and macronutrient mass, formula density and unitary cost.

Conclusion: factors involving decision-making in nutrition therapy can be unified in a mathematical model.

Keywords:

Mathematical models.
Nutrition therapy. Cashflow.
Nutritional formulas.

Resumen

Antecedentes: la terapia nutricional es un área compleja de los sistemas de salud que abarca las características del paciente, la toma de decisiones médicas, las características de la fórmula nutricional y los costos, componiendo un ecosistema complejo. La integración de estos diferentes dominios se actualiza en la prescripción médica de forma heurística e iterativa, teniendo en cuenta las características y fórmulas del paciente, con una capacidad limitada para cálculos a escala e inclusión de otros factores relacionados con la prescripción de la terapia nutricional y los elementos del ecosistema. Desde un punto de vista práctico, describir las cuatro áreas como igualdades podría proporcionar la equivalencia necesaria para estudiar la dependencia y la consecuencia de los términos del lado izquierdo y derecho.

Objetivos: el objetivo de este estudio teórico es brindar un modelo matemático que describa e integre diferentes aspectos de la terapia nutricional.

Métodos: en este estudio teórico se dedujo una representación matemática para la terapia nutricional utilizando ecuaciones de primer grado y técnicas de cálculo simple.

Resultados: se encontró una fórmula que coordina cuatro elementos del ecosistema de la terapia nutricional: flujo de caja, adherencia al cumplimiento, masa del paciente y macronutrientes, densidad de la fórmula y costo unitario.

Conclusión: los factores que involucran la toma de decisiones en la terapia nutricional se pueden unificar en un modelo matemático.

Palabras clave:

Modelos matemáticos.
Terapia nutricional.
Flujo de caja. Fórmulas
nutricionales.

Received: 13/11/2021 • Accepted: 15/03/2022

Author contributions: LSMS and HFR were responsible for designing the study, the development of algebraic manipulations, and writing the report.

Ethical approval: none required; this was a theoretical study without usage of patient information.

Conflicts of interest: none declared.

Monteiro da Silva LS, Cunha HFR. A mathematical description for the nutrition therapy ecosystem. Nutr Hosp 2022;39(4):905-909

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03954>

Correspondence:

Haroldo Falcão Ramos da Cunha. Copacabana.
Rio de Janeiro, Brazil
e-mail: haroldofalcao@gmail.com

INTRODUCTION

Nutrition therapy is a complex area of the healthcare system that encompasses the patient and clinical context, medical decision making, pharmacological aspects, supply issues, and costs, thus composing a complex system. Integration of these domains occurs individually in nutritional plans in an heuristic and iterative way, taking into account patient and formula characteristics with a limited capacity for the provider to make in-scale calculations to include pharmaco-economical aspects.

Although sufficient for bedside decision making, this method does not provide a comprehensive and integral view of critical domains in nutrition therapy. From a practical standpoint, the formulation in a simple model of these areas and its relationships as a general mathematical formula could provide the necessary equivalence to study dependence and consequence between equation terms.

The objective of this theoretical study is to provide a simple mathematical model that describes critical aspects of nutrition therapy.

CLINICAL NUTRITION AS A SYSTEM

Overview

Healthcare systems are often (or should we say always?) interpreted as hospitals or even healthcare services. However, when considered a system, healthcare systems attract to themselves a whole epistemological approach for analyzing several of their issues. In order to proceed with a real systemic analysis of healthcare systems, one must be able to describe its boundaries, structure, purpose and functioning.

Systems boundaries are important definition elements of systems, since they are responsible for distinguishing a system from another system or its environment as barriers or fences. Through its boundaries, one is able to clearly express what the system is and what the system is not. It is obvious, but not unnecessary, to say that different boundary definitions will impact the comprehension of the system described. On the other hand, it is kind of a desirable advantage of the approach, since different points of view can be used to understand the whole and complete each other.

A literature review should be carried out for the sake of describing the *communis opinio* of scholars around the globe. Nonetheless, we shall progress with the definition of the boundary of our healthcare system by using the firm as the interaction unit to describe.

The counterpart of a system's boundary is *the system's environment*. While the boundaries limit the system as part of the universe being studied, the environment is the remainder outside the boundaries. The environment can be divided into the microenvironment, which directly impacts the system, and the macroenvironment, which indirectly impacts the system.

Patient subsystem

The most important subsystem of a healthcare system is the patient. Health and patients are seen as the end of all the efforts of healthcare. The key characteristics of a patient subsystem for a clinical nutrition system are anthropometric measures, intensity of disease, type of disease, and comorbidities.

Pharmacological subsystem

Since nutrients must be supplied to patients in healthcare systems, especially when subjected to enteral and parenteral nutrition therapy, pharmacological subsystems play an important role in providing adequate solutions with enough concentrations. The technological capabilities to provide such solutions are limitations for the whole healthcare system, e.g., scarcity of industrialized enteral formulas with energy-to-nitrogen ratio < 1:60 or very low carbohydrate content (< 20 grams per liter).

Financial subsystem

Any flow in a modern organization falls subject to financial consideration. Nutrient flow and nutrition therapy inputs are no exception to this rule. However, in a clinical nutrition system the financial subsystem may be expressed by the resulting cash flow of the operation and the unit cost achieved by the deal between the demanding healthcare system and the pharmacological supplier.

Medical subsystem

Finally, the medical subsystem is responsible for therapy best practices and policies, such as target intake definition and the minimum precision admissible for the resulting integration of all the previous subsystems. Examples are clinical guidelines for daily macronutrient content, e.g., caloric intake between 25 and 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹

METHODS AND RESULTS

In this theoretical study, linear equations and simple calculus techniques were used to determine the coupling equations of the clinical nutrition system.

For prescription of industrialized formulas (IF) we applied an acceptable range described in society guidelines (1). In the case of caloric needs, the recommendation lies between 25 and 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹. These statements usually are expressed as a precise value or as an interval:

$$25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \text{ or } 25 \text{ to } 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$$

The guidelines can be rewritten as ratios. Rewritten as a ratio, has the form:

$$q = \frac{m_n}{m_p \cdot \Delta t} \quad (1)$$

whereas q = goal normalized by patient's mass, m_n = total nutrient/caloric intake, m_p = patient mass, t = time interval

The nutritional goal per patient can be stated as a point inside the interval of recommendation and rewritten as an inequality:

$$q_{min} \leq q \leq q_{max} \quad (2)$$

The interval represents possible choices of prescription for a given nutrient. Inside this interval, the prescriber arbitrates an amount of nutrients or calories per time period. This band of tolerance determines the length of the interval between two limit values accepted by the prescriber where the goal may be found, e.g., 25 to 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ in terms of calories, or 1.2 to 1.5 g ptn·kg⁻¹·d⁻¹ in terms of protein. The narrower the band, the more precise the prescription will be. For example, an interval between 25 and 27 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ has a narrower band of tolerance than the interval between 25 and 35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹.

In clinical practice, using formulas with a defined composition implies sacrificing the precise meeting of the goal of a nutrient to meet another one, more relevant at the time. For example, in order to attain a goal of 1.5 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ and 22 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ with one of two available formulas may impose a choice in favor of the one that attends the protein goal even if it does not attend the precise caloric goal. If clinical requirements mandate a more precise interval, the prescriber turns the band narrower, e.g., caloric target between 27.5 and 29 kcal·kg⁻¹·d⁻¹.

This band of tolerance may be represented as an adimensional variable, obtained by two times the distance between q_m and q_{max} or q_{min} , as follows.

$$2\beta = \frac{q_{max} - q_{min}}{\frac{q_{max} + q_{min}}{2}} \quad (3)$$

Whereas the numerator represents the interval between upper and lower nutritional limits of tolerance ($q_{max} - q_{min}$), and the denominator is the arithmetic mean that represents the middle of the interval, i.e., the precise nutritional target, q_m .

$$2\beta = \frac{q_{max} - q_{min}}{q_m} \quad (4)$$

The volume of the nutritional formula in the prescription will be viable when in a minimum amount to satisfy n restrictions posed in nutritional planning, since there is a specific density for each nutrient in the compound. This postulate was presented elsewhere (2). The volume per unit of time can be calculated by dividing:

$$\frac{q_m \cdot m_p}{\rho_m} = \frac{dV_i}{dt} \quad (5)$$

Where q_m is the target or recommended intake of the i th component of a nutritional strategy, m_p is the patient mass, ρ_i is the density of the i th component in a formula. For example: 25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ × 60 kg / 1.0 kcal/mL = 1500 mL·d⁻¹.

Following Eq. (2), there is a band of tolerance for volumes per day, a measure of flow rate.

$$\frac{dV_{min}}{dt} \leq \frac{dV}{dt} \leq \frac{dV_{max}}{dt} \quad (6)$$

Let V be the volume flow rate per patient mass per unit of time. We can divide $\frac{dV}{dt}$ by the patient mass altering the patient mass dependence, without loss of generality.

$$\frac{1}{m_p} \cdot \frac{dV}{dt} = \frac{dv}{dt} \quad (7)$$

For example, if a target is achieved with 1500 mL·d⁻¹, dividing by a patient mass of 60 kg would result in 25 mL·kg⁻¹·d⁻¹.

In this way, we can rewrite equation 6 as follows:

$$\frac{dv_{min}}{dt} \leq \frac{dv}{dt} \leq \frac{dv_{max}}{dt} \quad (8)$$

Since the nutrient mass to be administered is dependent on formula volume, let rewrite the equation (5) for:

$$q_m = \rho_i \cdot \frac{dv_i}{dt} \quad (9)$$

In other words, the nutrient mass offered is dependent of flow per unit mass of patient multiplied by nutrient density of the formula. Let V_i be the lower limit accepted of flow rate interval for a given nutrient or calorie.

The equation (4) can be rewritten in terms of volume v of industrialized formula.

$$\frac{d(\rho_i \cdot \frac{dv_i}{dt})}{q_m} = 2\beta \quad (10)$$

$$\frac{d(\frac{\rho_i}{m_p} \cdot \frac{dV_i}{dt})}{q_m} = 2\beta \quad (11)$$

Now, let us consider the following relation that describes cost relations:

$$dC = c_u^V \cdot dV \quad (12)$$

where dC = incremental costs related to using a volume of a nutritional formula (dV) with an unitary cost per volume (c_u^V).

Equation 11 can be rewritten into by multiplying by -1

$$\frac{1}{2\beta} = \frac{q_i}{d\left(\frac{\rho_i}{m_p} \cdot \frac{dV_i}{dt}\right)} \quad (13)$$

Now multiplying both by $c_u^V \cdot dV$, the cost relation, we obtain a descriptive equation of a whole system involves in nutrition therapy:

$$\frac{1}{2\beta} \cdot \frac{dC}{dt} = \frac{m_p \cdot q_i}{\frac{\rho_i}{c_u^V}} \quad (14)$$

Equation 14 can be rewritten representing m_p as a function of body mass index (BMI) and patient height in meters. Replacing Eq (15) in the left side numerator, followed by simple algebraic replacement, we have:

$$\frac{1}{2\beta} \cdot \frac{dC}{dt} = \frac{BMI \cdot h_p^2 \cdot q_i}{\frac{\rho_i}{c_u^V}} \quad (15)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{2 \cdot BMI \cdot h_p^2 \cdot q_i}{\frac{\rho_i}{c_u^V}} \quad (16)$$

DISCUSSION

As far as we know, we provided the first mathematical description of a nutrition therapy model that encompasses four critical aspects: patient attributes, expert decision making, nutritional formula characteristics, and costs. These critical elements are present in nutrition therapy planning whether enteral, parenteral or oral supplements. A mathematical representation has special properties that provide both a formal and quantitative study of the area, revealing unsuspected and quantitative relations among variables. This can open areas of investigation for future studies and multidisciplinary research.

Presented as equality, the isolation of an aspect from the left side can be represented as a combination of other terms. In this way, it is possible to study each of the variables as a function of the others and identify relationships between them. Another important consequence is the fact that the equation reveals multiplicative, not additive, properties that result from the relationships between the variables. The immediate consequence is that small changes in variables such as patient height, formula nutritional density, or cost per milliliter can significantly change cash flow. This can be illustrative of the potential for second-order effects, hitherto unquantified.

We can observe for example that cash flow is proportional to BMI until a limit of 29, because at 30, guidelines suggest lower caloric targets. Mean stature impacts the cash flow in a quadratic relation, and this can be relevant for national or regional means. Hypothesis as "Is cash flow higher in countries with higher height means than in countries where the mean height of the population is low?". The equation also lends itself to comparing and identifying among different formulas and modalities (such as paren-

teral nutrition and mixed strategies as supplemental parenteral nutrition) that meet patient needs, the one that offers the most adequate cash flow for the economic scenario in question.

Formula density is inversely proportional to cash flow, and if other restrictions are satisfied, the selection of a higher density formula may be useful for reducing the amount of volume prescribed and overall costs. The use of nutritional formulas is not dissociated from the use of infusion pump circuits and their associated operating costs, so this issue may be relevant depending on the economic context.

Medical decision making is an unsuspected element in cash flow. At the bedside, nutritional planning is based on clinical judgment and takes into account guidelines. Common nutritional guidelines provide a wide margin of prescription, i.e., as seen in the relative distance between 25 and 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ — greater than 20 %. A goal for calories or nutrients such as proteins, carbohydrates or lipids (usually less common) is set by the multi-disciplinary team. Often, in the nutritional plan composed of independent target points, precision is sacrificed to optimize strategic nutrients for each clinical moment, which can result in higher cash flow as a second-order effect.

We call t this tolerability range around an optimal setpoint for each of the nutrients that is called a beta. The greater the tolerance range, or beta, the greater the tolerance for departing from the intention of the initial prescription: e.g., a band of caloric tolerance between 25 and 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ denotes a lower precision than a band of caloric tolerance between 27,5 and 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹. It is still important to mention that beta is, among all elements of medical decision making, the one that is intrinsically linked to clinical reasoning, since clinical judgement implies clinical examination, laboratory panels and other sources of information, all of that integrated in the act of decision making or as beta definition. The freedom to expand, narrow or change the range according to patient needs is exclusive to the prescriber. On the other hand, when studying beta as an isolated term in the equation we can hypothesize that it may be restricted by other variables, such as cost per volume unit, available formula density, and patient mass.

The impact of this tolerability on cost is often not systematically considered in specialized practice at the bedside, possibly due to the limited computational capacity to take into account so many variables and also due to the lack of quantitative models. We argue that the determination of beta is a marker of the heuristic process in decision making and this field of research deserves further study.

In terms of bedside perception of bedside prescription, what is offered for the patient is a flow of homogenous nutritional formula that is administered, and cash flow is directly related to the delivery of a fixed proportion of nutrients per volume unit. The higher the flow of nutrients or calories, the higher will be the cash flow. In the actual scenario, with individualized importance of some nutrients as proteins, branched chain amino-acids, or carbohydrate restriction, it will be necessary to partition this term in each individualized nutrient species with its specific delivery. A perfectly adequate formula for the patient would be, at least in theory,

cheaper than the formulation of formulas that meet the individualized compliances of each of the nutrients (macro and micro).

The model may shed light on cost per volume (CPV) as a strategic and organizational element. In models where payment for the service is the rule, the CPV will be considered as ideal as its minimization, safeguarding the care of the patient needs. In different models of healthcare financing, e.g., Brazil, CPV may be as optimal as maximizing cost. Taking into account these characteristics, this can be a critical factor for determination of a formula portfolio.

Our model has limitations and further developments must partition subcomponents in each term and use of mixed strategies of nutrition therapy, as supplementary parenteral nutrition. The model does directly not take in account operational aspects that interfere in nutritional formula delivery and other human factors. As far as we know, the model is the first approach for establishing quantitative, mathematical relationships between the factors involved in the prescription of nutritional therapy and, more specifically, with cash flow. Although it provides cash flow information as a function of other related variables, it does not intend to have predictive power, given the natural variations in the patients' clinical course, as well as any clinical needs or complications that require the replacement of the formula or nutritional strategy.

Unit cost is another critical determinant of cash flow. In our model, unit cost encompasses a wide array of factors that may influence the final cost per unit of volume. This factor is derived from several other technical and organizational aspects such as raw material costs, pharmacotechnical elements, logistical aspects of distribution, and other operational costs related to administration such as infusion devices, taxation, exchange rates for importation, contribution margin, and private business strategy. Externalities such as economic crisis, cambial rates, pandemic issues may be taken in account as relevant factors in these dynamics. Further development of the model will provide a description of quantitative relations among those factors, the relevance in each one of them according to the specific scenario and its impact in the final cost.

The notion that nutritional therapy makes up an intricate system of relationships with other domains directly or indirectly related to care was intuitive. The contribution of this formula lies in describing in a quantitative and simplified way the relationships between these different aspects. In a scenario of limited resources, where the use of technology must be judicious, tools like this can serve as support for medical training, especially with regard to care and rigor in decision making, the study of the impact of macro and microeconomic elements, and the development of new formula composition solutions.

Although other variables could have been included in our model, the mathematical formula presented here states for the first time quantitative relations among these areas, and may have a status of a general law for cash flow in nutrition therapy.

CONCLUSION

The assumptions are that the nutrition therapy environment can be described by four quantitative domains as patient characteristics, medical decision making, pharmacological aspects, supply issues, and costs. A mathematical model can correlate these dimensions and has a status of general law, since it can be used not only in nutrition therapy and enteral or parenteral nutrition scenarios but in any area of nutrition science.

REFERENCES

1. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
2. Monteiro da Silva LS, Cunha HFR. Clinical nutrition prescription using a mathematical method to assess industrialized formulas. *Nutr Hosp* 2020;34(3):432-5. DOI: 10.20960/nh.02982



Revisión

Dietary omega-3 LCPUFA intake in the prevention of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

La ingesta de AGPICL omega-3 en la prevención de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad: revisión sistemática y metaanálisis

Xiang-Tian Meng¹, Yun-Yue Shi², Hong-Yan Zhou¹

¹Department of Ophthalmology and ²Department of Obstetrics and Gynecology. China-Japan Union Hospital of Jilin University. Changchun, Jilin Province. People's Republic of China

Abstract

Purpose: to evaluate the protective effect of omega-3 long-chain unsaturated fatty acids on the progression of wet age-related macular degeneration (wAMD).

Methods: this meta-analysis was designed, implemented, and analyzed in accordance with the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) protocol and is reported following PRISMA guidelines.

Results: in this study we included 5 observational trials, including 2 cross-sectional studies, 2 case-control studies, and 1 confrontation study. These tests are conducted in the U.S., Europe and Japan, and are of high quality. In general, people with high dietary long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 LCPUFAs) have a lower risk of progression to advanced age-related macular degeneration (AMD) (effect size, ES: 0.51, 95 % CI [0.34, 0.75], $I^2 = 70\%$, $p = 0.01$). When assessing docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) intake and wAMD risk a total of the three above studies were included, which also produced similar results.

Conclusions: the highest DHA consumption reduced the risk of disease by 39 % (effect size: 0.61, 95 % CI [0.50, 0.74], $I^2 = 14\%$, $p = 0.31$); compared with the lowest EPA consumption, the highest EPA consumption reduced the risk of wAMD by 32 % (ES: 0.68, 95 % CI [0.57, 0.82], $I^2 = 39\%$, $p = 0.20$).

Keywords:

Neovascular age-related macular degeneration. wAMD. Omega-3 LCPUFAs. Dietary fat acid. Docosahexaenoic acid. Eicosapentaenoic acid.

Received: 03/11/2021 • Accepted: 07/02/2022

Disclosure statement: the authors declare that there are no potential conflicts of interest.

Funding statement: funding information is not applicable.

Data availability: the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate: not applicable.

Patient consent for publication: not applicable.

Statements: this submission has not been published anywhere previously and is not simultaneously being considered for any other publication.

Acknowledgements: thanks for Meng-Yu Shi's proofreading and editing of this manuscript.

Authors' contributions: XTM was the main writer of the manuscript, HYZ contributed equally, YYS assisted in reviewing the literature and evaluating the quality of articles. All the authors read and approved the final manuscript.

Meng X-T, Shi Y-Y, Zhou H-Y. Dietary omega-3 LCPUFA intake in the prevention of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* 2022;39(4):910-915

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03932>

Correspondence:

Hong-Yan Zhou. Department of Ophthalmology. China-Japan Union Hospital of Jilin University. Xianmin Road, 126. Changchun 130033, Jilin Province. People's Republic of China
e-mail: zhouhongyan@jlu.edu.cn

Resumen

Propósito: evaluar el efecto protector de los AGPICL omega-3 sobre la degeneración macular húmeda asociada a la edad (DMAE).

Métodos: este metaanálisis fue diseñado, implementado y analizado de acuerdo con el protocolo de Metaanálisis de Estudios Observacionales en Epidemiología (MOOSE) y se informa siguiendo las directrices de PRISMA.

Resultados: en este estudio se incluyeron 5 ensayos observacionales, entre ellos 2 estudios transversales, 2 estudios de casos y controles y 1 estudio de confrontación. Estos ensayos se realizan en Estados Unidos, Europa y Japón y son de alta calidad. En general, las personas con una dieta alta en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3) tienen un menor riesgo de progresión hacia la degeneración macular avanzada relacionada con la edad (DMAE) (tamaño del efecto, ES: 0,51, IC 95 % [0,34, 0,75], I² = 70 %, p = 0,01). Al evaluar la ingesta de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) y el riesgo de DMAE se incluyeron en total tres de los estudios anteriores, que también arrojaron resultados similares.

Conclusiones: el mayor consumo de DHA redujo el riesgo de enfermedad en un 39 % (tamaño del efecto: 0,61, IC del 95 % [0,50, 0,74], I² = 14 %, p = 0,31); en comparación con el menor consumo de EPA, el mayor consumo de EPA redujo el riesgo de wAMD en un 32 % (ES: 0,68, IC del 95 % [0,57, 0,82], I² = 39 %, p = 0,20).

Palabras clave:

Degeneración macular neovascular asociada a la edad. DMAE. AGPICL omega-3. Ácido graso dietético. Ácido docosahexaenoico. Ácido eicosapentaenoico.

INTRODUCTION

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of irreversible vision loss in the elderly (1). AMD is a complex progressive disease, manifested in two different forms: wet (exudative neovascular) and dry (geographical atrophy). Exudative AMD is characterized by abnormal growth of new blood vessels, producing a central choroidal neovascular membrane (CNV), which in turn leads to retinal hemorrhage and exudation, and severe vision loss. With the increase in neovascular AMD patients worldwide, the burden of treatment is also getting heavier (2-4). Current studies have proved that nutritional factors, including antioxidants, carotenoids, lutein and zeaxanthin, and omega-3 polyunsaturated fatty acids, may have a protective effect on AMD (5-8). Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 LCPUFAs) have anti-angiogenesis, anti-vascular proliferation, and neuroprotective effects on the factors and processes involved in the pathogenesis of proliferative and degenerative retinal diseases (9). In addition, they also have the ability to influence pathogenic factors and processes related to retinal neovascularization.

Omega-3 fatty acids include α -linolenic acid (ALA), docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), of which the latter two belong to the omega-3 LCPUFA group. ALA is an essential fatty acid that cannot be synthesized de novo and can be converted into omega-3 LCPUFAs (DHA and EPA). Importantly, long-chain omega-3 fatty acids also protect against oxygen toxicity, inflammation and age-related retinal damage, a key pathogenic process in retinal disease (9). The intake of long-chain omega-3 fatty acids is mainly provided by fatty fish. Several epidemiological studies have shown that the risk of AMD is negatively related to dietary omega-3 LCPUFAs and fish intake (5,10-15). But in the NET2 trial, the timing and incidence of CNV did not differ significantly between the DHA and EPA supplement groups and placebo groups (16). Similarly, in the AREDS2 study, the addition of DHA and EPA did not appear to have a protective effect on the progression of AMD (17). However, to our knowledge, there have been no systematic reviews and meta-analyses evaluating the association between omega-3 long-chain unsaturated fatty acids and exudative AMD. Therefore, we conducted an observational, experimental systematic meta-analysis to evaluate the protective effect of omega-3 long-chain unsaturated fatty acids on the progression of exudative AMD.

METHODS

This meta-analysis was designed, implemented, and analyzed in accordance with the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) protocol and is reported following PRISMA guidelines.

LITERATURE SEARCH

Relevant literature was obtained by searching the Cochrane Library, PubMed, EMBASE and other databases, and relevant registered clinical trials were searched on Clinical Trials.gov. Search time ranged from the establishment of the database to August 31, 2021. Omega-3 Fatty Acid, Docosahexaenoic Acids, Eicosapentaenoic Acid and Age-Related Macular Degeneration were selected as subject terms, and then the respective free words were searched without study type, language, or national boundary limitations. Two researchers (XTM and YYS) participated in the whole process, and a third party participated in the discussion if there was any disagreement.

SELECTION CRITERIA

Our meta-analysis included selection studies that met the following criteria: 1) all observational studies, including prospective cohort studies, case-control studies, and cross-sectional studies; 2) for the exposure to dietary omega-3 long-chain fatty acid intake, the result is the incidence of neovascular AMD, providing an effect size (ES, including odds ratio [OR], hazard ratio [HR], relative risk [RR]) estimates and 95 % confidence intervals (CI), which compares the highest quartile or quintile of intake with the lowest quartile or quintile; 3) appropriate statistical techniques for adjusting key confounding factors such as age and smoking; 4) if the same data is used in multiple publications, the most recent complete study is included in our analysis. Exclusion criteria: reviews, meta-analyses, case reports, non-human studies, studies lacking adequate data, and other non-relevant publications.

DATA EXTRACTION

Two reviewers (XTM and YYS) were selected to independently search 4 databases, including grey literature databases (unpublished work, such as conference abstracts). The reference list of retrieved related publications and recent review articles was checked to supplement our search. The title and abstract were initially screened. Complete manuscripts were obtained for all potentially relevant studies, and then the full text of qualified studies was evaluated. Any differences were resolved through group discussion. The following information was extracted from each included publication: first author, year of publication, study location, study name, gender and age of participants, sample size (cases and number of participants), method for assessing dietary fatty acid intake, dietary fatty acid category, and ES estimates for 95 % CIs. If multiple multivariate adjustment models were used in the study to report risk estimates, the model with the most adjustment was extracted.

DATA SYNTHESIS

We used the RevMan software for the meta-analysis. Fully adjusted ES (OR, HR, RR) was used for each study. The standard error of the natural logarithm (ln) of ES was calculated from the 95 % confidence interval (CI) using the following formula: $\ln[\text{upper limit of CI}] - \ln[\text{lower limit of CI}] / 3.92$. Heterogeneity between studies was tested using I^2 statistics. When there was no significant heterogeneity, fixed-effects models were used to summarize the results. When substantial heterogeneity was detected ($I^2 > 40\%$), random effects models were used and possible causes were explored; otherwise, mixed effects models were used.

RESULTS

STUDY EVALUATION

The search returned a total of 531 publications. Of these, 485 publications were excluded because they did not meet the predefined inclusion criteria. A total of 46 studies were evaluated for potentially eligible articles, and after reading the full text, 41 studies were excluded because of reviews, duplication of research data, and unavailability of research data. It is worth noting that in the Elvira Agrón 2020 study (7), two experimental data were included: AREDS and AREDS2, but due to the design of the study, half of the AREDS2 participants received DHA and EPA supplements, which caused confounding factors for the results, so they were excluded. Two researchers participated in the whole process, and a third party participated in the discussion if there was any disagreement. Ultimately, 5 studies reporting dietary FA intake were included in our meta-analysis. See detailed flow chart 1 below (Fig. 1).

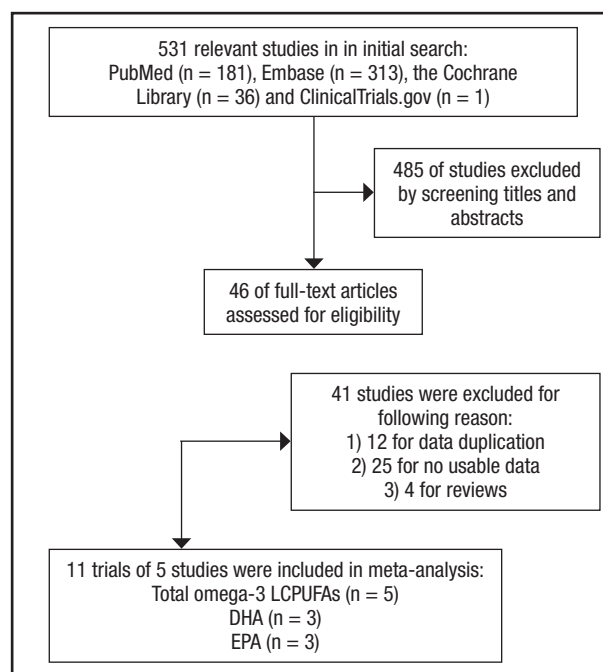


Figure 1.

Flowchart depicting the literature search and selection strategy.

STUDY CHARACTERISTICS

Table I summarizes the descriptive characteristics of the included studies. We included a total of 5 studies with a total of 12,068 participants. Three of the studies were conducted in the United States, one in Europe, and one in Japan. Five studies provided data on dietary FA and wAMD, including two cross-sectional studies, two case-control studies, and one cohort study (Table I).

QUALITY OF OBSERVATIONAL STUDIES

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used as the standard to evaluate cohort studies and case-control studies. Cross-sectional studies were evaluated using criteria recommended by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). The included studies were of high quality (Table I). The food frequency questionnaires (FFQs) and brief-type diet history questionnaires (BDHQs) used in these studies to assess dietary fatty acid levels are applicable to large cohorts and provide information on a variety of foods. However, these tools have many limitations, including dietary misreports, which can lead to misclassification of dietary intake and/or portion size.

DATA ANALYSIS

Five of the included studies analyzed total omega-3 LCPUFA intake and wAMD risk (ES). Compared with the lowest category, patients in the highest category had a 49 % reduction in the risk

Table I. Characteristics of the included studies

Author, year	Region	Study design	Case*	Age [†]	Gender	Dietary assessment	Quality evaluation [‡]
John Paul SanGiovanni, 2007 (9)	USA	Cross-sectional	658/4519	60-80	NG	FFQ	High quality
Elvira Agrón, 2020 (AREDS) (7)	USA	Clinical cohorts	4504	55-80	NG	FFQ	High quality
Cristina Augood, 2008 (13)	EUR	Cross-sectional	105/2172	≥ 65	45 % M	FFQ	High quality
Johanna M. Seddon, 2001 (12)	USA	Case-control study	349/504	55-80	58 % F	FFQ	High quality
Aya Aoki, 2016 (18)	JAP	Case-control study	161/369	73.5 ± 7.1 / 73.1 ± 5.6	67.5 % M / 61.5 % M	BDHQ	High quality

NG: not given. *Case (sample): cohort size or control. †Age: mean (± SD) or range. ‡The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used as the standard to evaluate cohort studies and case-control studies. Cross-sectional studies were evaluated using criteria recommended by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

of wAMD associated with dietary total omega-3 LCPUFA intake (ES: 0.51, 95 % CI [0.34, 0.75], $I^2 = 70\%$, $p = 0.01$) (Fig. 2A).

Three studies were included to assess DHA and EPA intake and wAMD risk (ES) separately. Compared with the lowest DHA consumption, the highest DHA consumption was associated with a 39 % lower risk of disease (ES: 0.61, 95 % CI [0.50, 0.74], $I^2 = 14\%$, $p = 0.31$) (Fig. 2B). Compared with the lowest EPA consumption, the highest EPA consumption reduced the risk of wAMD by 32 % (ES: 0.68, 95 % CI [0.57, 0.82], $I^2 = 39\%$, $p = 0.20$) (Fig. 2C).

In the correlation between total dietary omega-3 LCPUFA intake and wAMD, all 5 studies reported a negative correlation. However, there was significant heterogeneity in the results ($I^2 = 70\%$, $p < 0.001$) (Fig. 1). For studies of the association between DHA and EPA intakes alone and wAMD, the highest and lowest point estimates of intake of this fatty acid are shown in figure 2A. One cohort study and two cross-sectional studies were included in the pooled analysis, all of which reported negative associations. The results were consistent across all studies ($I^2 = 14\%$, $p < 0.00001$; Fig. 2B. $I^2 = 39\%$, $p < 0.0001$; Fig. 2C).

ASSESSMENT OF REPORTING BIASES

There were insufficient numbers of studies to carry out a funnel plot analysis to investigate the relationship between treatment effect and study size.

HETEROGENEITY ANALYSIS

For the wAMD risk associated with the intake of total omega-3 LCPUFAs (ES: 0.51, 95 % CI [0.34, 0.75], $I^2 = 70\%$, $p = 0.01$) (Fig. 2A), there was high heterogeneity. This heterogeneity mainly comes from the research of Aya Aoki et al. (18). Excluding this study, the risk of wAMD associated with total omega-3 LCPUFA intake was ES: 0.65, and the remaining four studies were consistent

(95 % CI [0.54, 0.77], $I^2 = 0\%$, $p = 0.43$) (Fig. 3). Compared with other studies, the demographic characteristics of Aya Aoki et al. are significantly different. The population studied is Japanese. And because of Japan's special dietary habits—fish intake is higher than that of other developed countries—cohort studies have shown large geographic differences in total fish intake, fish subpopulations, and number of fish species (19). As a result, their intake of omega-3 LCPUFAs is much higher than that of other studies. In addition, the brief Type Diet History Questionnaire (BDHQ) was used to evaluate dietary fatty acid intake in their study, unlike the Food Frequency Questionnaires (FFQ) used in other studies. The above reasons may be the important factors for its heterogeneity.

There was no significant heterogeneity in the studies regarding the risk correlation between DHA and EPA and wAMD.

DISCUSSION

The main results overview provided evidence of a protective association between dietary omega-3 LCPUFA intake and incidence of wAMD. Two case-control trials, two cross-sectional trials and one cohort study were included in this meta-analysis. The trial divided 12,068 AMD patients into 4 or 5 groups based on their fatty acid intake, compared the highest intake group and the lowest intake group, and recorded the ES value (including OR and HR) and its 95 % confidence interval. A protective association was observed between dietary total omega-3 LCPUFA intake, DHA intake, EPA intake, and the incidence of wAMD.

Despite the heterogeneity introduced by the study by Aya Aoki et al. (18), all five studies showed a negative association between total omega-3 LCPUFA intake, DHA intake, EPA intake and wAMD incidence. It may mean that omega-3 long-chain fatty acid intake can have a protective effect on wAMD in different groups of people (including different races and dietary habits).

Although studies have shown a protective association between dietary omega-3 FA and early AMD, some studies have also shown that circulating omega-3 fatty acids are associated with a low risk of neovascular age-related macular degeneration (20-22).

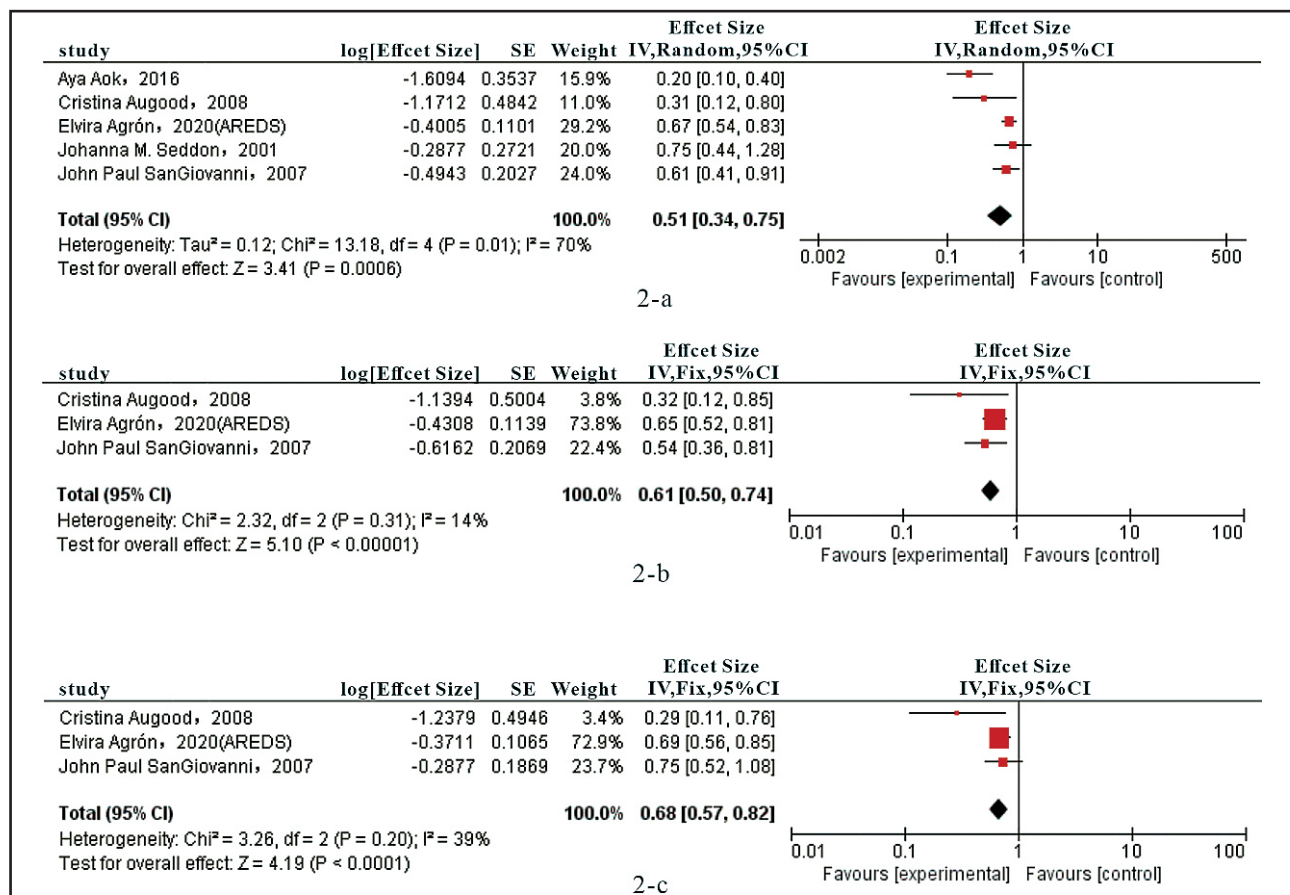


Figure 2. Forest plot of the effect size (ES) of wAMD comparing the highest with the lowest dietary intake categories. A. Total omega-3 LCPUFAs. B. Docosahexaenoic acid. C. eicosapentaenoic acid.

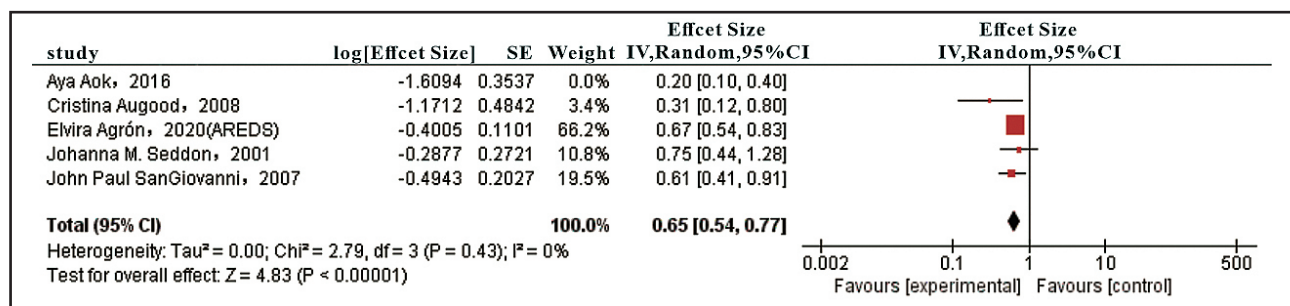


Figure 3.

Excluding the research of Aya Aoki et al., forest plot of the effect size (ES) of wAMD comparing the highest with the lowest dietary intake of total omega-3 LCPUFAs.

However, the research by Zhong et al. (23) found that higher dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids did not reduce the risk of advanced AMD, which is consistent with a previous randomized controlled trial report that omega-3 FA supplementation did not affect the risk of neovascular AMD. However, these findings are inconsistent with our meta-analysis of observational studies of neovascular AMD, which may be due to the fact that only a small proportion of early AMD cases are likely to progress to advanced AMD during the 5-year follow-up period (24). There-

fore, the relatively low incidence and short follow-up period of advanced AMD may bias the results of randomized controlled trials.

Exudative AMD seriously affects patients' quality of life and reduces social productivity. Dietary adjustments to reduce the risk of AMD or slow its progress are of great significance for future research. This meta-analysis provides evidence for the protective effect of dietary omega-3 LCPUFAs on neovascular AMD in observational trials. Randomized controlled trials with a longer follow-up period may be needed in the future.

REFERENCES

- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102(2):205-10. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)31034-2
- Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017;124(12):1753-63. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035
- Korobelnik JF, Moore N, Blin P, Dharmani C, Berdeaux G. Estimating the yearly number of eyes with treatable neovascular age-related macular degeneration using a direct standardization method and a markov model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4270-6. DOI: 10.1167/iops.05-1467
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-16. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107(12):2224-32. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00409-7
- Jacob J, Mangelschots E, Michez M, Sanak SN, Leys A. Cross-Sectional Study on Vitamin D, Zinc Oxide and Fatty Acid Status in a Population with a Moderate to High Risk of AMD Identified by the STARS® Questionnaire. *Ophthalmol Ther* 2021;10(2):299-311. DOI: 10.1007/s40123-021-00335-4
- Agrón E, Mares J, Clemons TE, Swaroop A, Chew EY, Keenan TDL, et al. Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology* 2021;128(3):425-42. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.08.018
- Christen WG, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Chasman DI, Lee IM, et al. Effect of Vitamin D and ω -3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Age-Related Macular Degeneration: An Ancillary Study of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(12):1280-9. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.4409
- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24(1):87-138. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.002
- Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1728-37. DOI: 10.1001/archophth.121.12.1728
- Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):981-6. DOI: 10.1001/archophth.124.7.981
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1191-9. DOI: 10.1001/archophth.119.8.1191
- SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1274-9. DOI: 10.1001/archophth.126.9.1274
- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):656-65. DOI: 10.1001/archophthol.2009.76
- Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):674-80. DOI: 10.1001/archophthol.2009.60
- Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120(8):1619-31. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.005
- AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* 2012;119(11):2282-9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.05.027
- Aoki A, Inoue M, Nguyen E, Obata R, Kadonosono K, Shinkai S, et al. Dietary n-3 Fatty Acid, α -Tocopherol, Zinc, vitamin D, vitamin C, and β -carotene are Associated with Age-Related Macular Degeneration in Japan. *Sci Rep* 2016;6:20723. DOI: 10.1038/srep20723
- Welch AA, Lund E, Amiano P, Dorronsoro M, Brustad M, Kumle M, et al. Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 2002;5(6B):1273-85. DOI: 10.1079/PHN20020404
- Merle BM, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH, et al. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):2010-9. DOI: 10.1167/iops.14-13916
- Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Inoue S, Awata T, et al. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 2011;118(6):1082-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.10.012
- Ng AL, Leung HH, Kawasaki R, Ho WL, Chow LL, Chow SS, et al. Dietary Habits, Fatty Acids and Carotenoid Levels Are Associated with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Chinese. *Nutrients* 2019;11(8):1720. DOI: 10.3390/nu11081720
- Zhong Y, Wang K, Jiang L, Wang J, Zhang X, Xu J, et al. Dietary fatty acid intake, plasma fatty acid levels, and the risk of age-related macular degeneration (AMD): a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2021;60(6):3013-27. DOI: 10.1007/s00394-020-02445-4
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7



Revisión

Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes *mellitus*: a meta-analysis

Efectos de la dieta cetogénica muy baja en carbohidratos sobre el metabolismo de los lípidos en pacientes con diabetes mellitus de tipo II: un metaanálisis

Meijuan Li, Jingyun Yuan

Department of Endocrinology. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Hangzhou, Zhejiang Province. People's Republic of China

Abstract

Objective: to evaluate the lipid metabolism of patients with type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) after very low-carbohydrate ketogenic (VLCK) diet treatment, so as to provide an evidence-based basis for better dietary management and comprehensive treatment of diabetic patients.

Methods: PubMed, Cochrane Library, Embase, and Web of Science databases were searched for randomized controlled trial about VLCK diet on lipid metabolism of T2DM up to September 2021. The data were analyzed using the Stata 15.0; standardized mean difference (SMD) was used as effect size.

Results: ten articles were included in this meta-analysis. There were no significant differences between the two groups in total cholesterol (SMD = -0.07, 95 % CI: -0.06-0.20, $p > 0.05$), HDL (SMD = 0.13, 95 % CI: -0.05-0.31, $p > 0.05$) and LDL (SMD = 0.07, 95 % CI: -0.06-0.20, $p > 0.05$) levels after treatment. No difference was found in total cholesterol, HDL, and LDL levels between the two groups after 3, 6, and 12 months of treatment ($p > 0.05$). Triglyceride levels decreased after VLCK diet compared with control (SMD = -0.49, 95 % CI: -0.82 to -0.17, $p = 0.003$). A marked reduction of triglyceride levels was identified after 3 months of VLCK diet treatment (SMD = -0.69, 95 % CI: -1.00 to -0.38), without significant difference after 6 and 12 months.

Conclusion: T2DM patients who receive a VLCK diet to lower blood glucose are not associated with increased levels of total cholesterol and LDL, and decreased levels of HDL. Additionally, this diet can achieve a short-term reduction of triglyceride levels.

Keywords:

Very low-carbohydrate ketogenic diet. Very low-carbohydrate ketogenic diet. Diabetes *mellitus*. Triglycerides. Meta-analysis.

Received: 08/12/2021 • Accepted: 04/01/2022

Authorship: Meijuan Li and Jingyun Yuan contributed equally to the manuscript.

Ethics approval and consent to participate: ethical approval was not needed because this is a meta-analysis.

Availability of data and material: the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: all the authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' contributions: Meijuan Li, Jingyun Yuan: substantial contribution to the conception and design of the work, manuscript drafting; Meijuan Li, Jingyun Yuan: acquisition, analysis, and interpretation of the data; Meijuan Li, Jingyun Yuan: critical revision of the manuscript; Meijuan Li, Jingyun Yuan: revising the manuscript critically, final approval of the version to be published. All authors have read and approved the final manuscript.

Li M, Yuan J. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes *mellitus*: a meta-analysis. *Nutr Hosp* 2022;39(4):916-923

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.3987>

Correspondence:

Meijuan Li. Department of Endocrinology. The First Affiliated Hospital. Zhejiang University School of Medicine. #79 Qingchun Road. Hangzhou, Zhejiang Province 310003. People's Republic of China
e-mail: limeijuan123@126.com

Resumen

Objetivo: evaluar el metabolismo lipídico de los pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) tras el tratamiento con una dieta cetogénica muy baja en carbohidratos (VLCK), con el fin de proporcionar una base basada en la evidencia para un mejor manejo dietético y un tratamiento integral de los pacientes diabéticos.

Métodos: se buscaron en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Embase y Web of Science ensayos controlados aleatorios sobre los efectos de la dieta VLCK en el metabolismo de los lípidos de la DMT2 hasta septiembre de 2021. Los datos se analizaron con el Stata 15.0. Se utilizó la diferencia de medias estandarizada (DME) como tamaño del efecto.

Resultados: se incluyeron diez artículos en este metaanálisis. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en los niveles de colesterol total (DME = -0,07, IC del 95 %: -0,06-0,20, $p > 0,05$), HDL (DME = 0,13, IC del 95 %: -0,05-0,31, $p > 0,05$) y LDL (DME = 0,07, IC del 95 %: -0,06-0,20, $p > 0,05$) después del tratamiento. No se encontraron diferencias en los niveles de colesterol total, HDL y LDL entre los dos grupos después de 3, 6 y 12 meses de tratamiento ($p > 0,05$). Los niveles de triglicéridos disminuyeron después de la dieta VLCK en comparación con el control (DME = -0,49, IC del 95 %: -0,82 a -0,17, $p = 0,003$). Se identificó una marcada reducción de los niveles de triglicéridos después de 3 meses de tratamiento con la dieta VLCK (DME = -0,69, IC del 95 %: -1,00 a -0,38), sin diferencias significativas después de 6 y 12 meses.

Conclusión: los pacientes con DMT2 que reciben una dieta VLCK para reducir la glucemia no se asocian a un aumento de los niveles de colesterol total y LDL, y a una disminución de los niveles de HDL. Además, esta dieta puede lograr una reducción a corto plazo de los niveles de triglicéridos.

Palabras clave:

Dieta cetogénica muy baja en carbohidratos. Dieta cetogénica muy baja en carbohidratos. Diabetes *mellitus*. Triglicéridos. Metaanálisis.

INTRODUCTION

Diabetes *mellitus* (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, which has gradually developed into one of the health-threatening factors leading to premature death worldwide (1). According to the data released by International Diabetes Federation (IDF) in 2017, there are currently about 425 million DM patients in 2017 around the world, and this number is estimated to increase to 629 million by 2045. In 2017, about 352 million patients were at risk of DM, about 4 million people died of DM, and about 21 million newborns were affected by DM during pregnancy; additionally, the global DM-related medical costs have reached 727 billion US dollars in 2017, accounting for 12 % of adult medical costs (2). DM is mainly divided into three different types: type-1 DM (T1DM), type-2 DM (T2DM) and gestational DM (GDM). T2DM accounts for more than 90 % of the total number of DM patients (3).

The causes and pathogenesis of DM are complex, and this disease can develop many complications resulting in severe consequences (4,5). Therefore, early treatment and early intervention are needed in DM patients. Treatment modalities for DM now include drug therapy, exercise therapy, lifestyle intervention, and dietary therapy (6,7). Although great progress has been achieved in drug therapy in recent years, the adverse reactions and potential hazards of drugs still make people maintain a great vigilance for the safety of this therapy. Thus non-pharmacological treatment options tend to be more popular, such as very low-carbohydrate ketogenic (VLCK) diet therapy composed of low carbohydrate, high fat, and moderate protein (8).

VLCK diet, as one of the non-pharmacological treatments for refractory epilepsy, has been used for nearly a hundred years (9,10). This diet recently has begun to be introduced for treating DM patients and has achieved some therapeutic effect (6). Most of the existing studies have pointed out that VLCK diet can effectively reduce glycosylated hemoglobin content, body weight, and triglyceride levels in DM patients (11,12). Also, there is strong evidence that VLCK diet can reduce blood glucose and glycosylated hemoglobin in T2DM patients (13). However, there is no sufficient data regarding whether this low-carbohydrate and fat-rich diet

adversely affects lipid metabolism while lowering blood glucose. Therefore, this meta-analysis based on comprehensive literature retrieval in English databases, intends to systematically evaluate the selected randomized controlled trial (RCT) and subsequently investigate the lipid metabolism of T2DM patients after VLCK diet treatment. This study is expected to provide a new scientific basis for non-drug therapy of DM.

METHODS

LITERATURE RETRIEVAL

This meta-analysis was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (14). PubMed, Cochrane Library, Embase, and Web of Science databases were searched for RCTs published up to September 2021 and regarding VLCK diet therapy in T2DM patients. The keywords searched were as follows: "diabetes *mellitus*", "T2DM", "diabetes", "VLCK", "ketogenic diet", "very low-carbohydrate ketogenic", "human". The search language was limited to English. The search was performed jointly by two investigators, and finally a comprehensive analysis was performed to reach an agreement.

INCLUSION CRITERIA AND EXCLUSION CRITERIA OF THE LITERATURE

Inclusion criteria: a) each included study was a RCT; b) the experimental group received a VLCK diet, defined as carbohydrate intake of 50 g/d or 10 % of energy, while the control group had any diet recommended for patients with T2DM; c) studies published in English; d) the study subjects were adult patients with T2DM.

Exclusion criteria: a) incomplete data of original study; b) animal experiment, letter, review, etc.; c) literature with low quality; d) follow-up time < 2 months.

QUALITY EVALUATION

The quality of the included RCTs was assessed according to the modified Jadad scale. The total Jadad score is 7, with a score > 3 indicating a study of high quality, and a score ≤ 3 indicating a study of low quality. The assessment was performed jointly by two investigators.

DATA EXTRACTION

The following information was extracted from the included literature: a) name of the first author, country, year of publication, age and weight of the experimental group and control group, number of participants, treatment method and duration of the intervention; b) mean and standard deviation of outcome measures: triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL).

STATISTICAL ANALYSIS

The data were statistically analyzed using Stata 15.0. The I^2 statistic was used to quantify the degree of heterogeneity among studies. When I^2 was $< 50\%$ and $p > 0.05$, heterogeneity was considered low and a fixed-effects model (FEM) was adopted; otherwise, a random-effects model (REM) was used. Given that not all outcome measures were reported using absolute values, this study utilized the standardized mean difference (SMD) and 95 % confidence interval (CI) as the effect size. A subgroup analysis of follow-up time was carried out. Further funnel plots and Egger's test were employed for jointly determining publication bias. Finally, a sensitivity analysis was performed to verify the robustness of the obtained conclusions. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

LITERATURE RETRIEVAL RESULTS

After strict screening, a total of 10 English articles were selected as candidates for inclusion in this meta-analysis (15-24). All the included studies are RCTs with humans as study subjects. The overall screening process is shown in figure 1. The basic characteristics of the included studies are shown in table I.

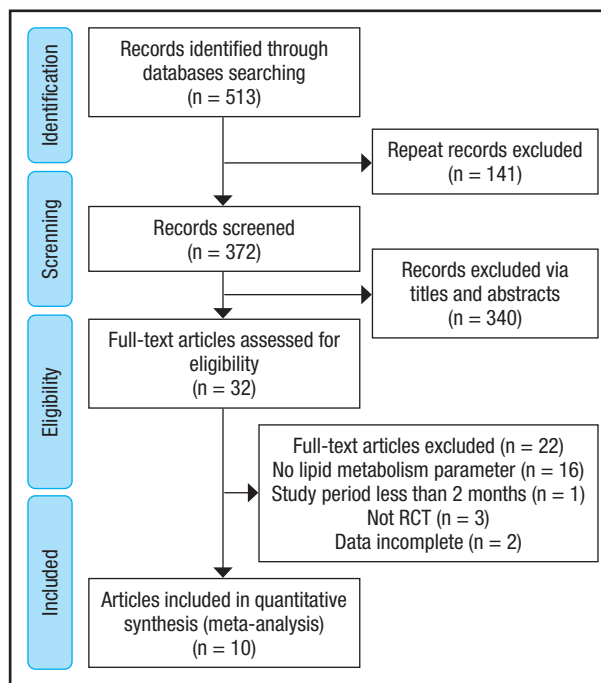


Figure 1.

Flow diagram of the literature screening.

Table I. The basic characteristics of the included studies

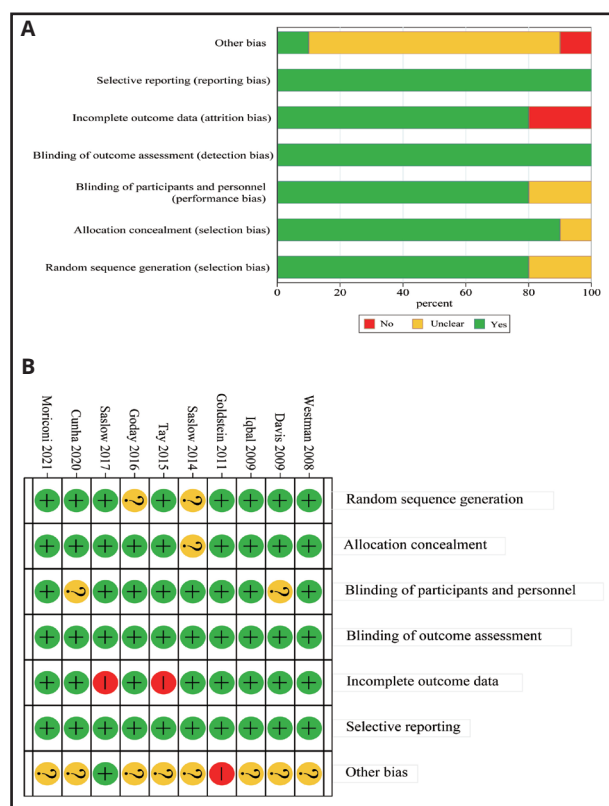
Study	Year	Country	Treatment time	Body weight (kg)		Mean age (years)		Cases (VLCK/control)	Carbohydrate content of diets	
				VLCK diet	Control diet	VLCK diet	Control diet		VLCK diet	Control diet
Westman	2008	USA	24 weeks	106.3 $\pm$ 20.1	105.5 $\pm$ 19.5	51.8 $\pm$ 7.8	51.8 $\pm$ 7.3	38/46	< 20 g carbs./d	55 % energy from carbohydrates
Davis	2009	USA	3, 6, 12 months	93.6 $\pm$ 18.0	101.0 $\pm$ 19.0	54.0 $\pm$ 6.0	53.0 $\pm$ 7.0	55/50	20-25 g carbs./d	41 % of energy from carbohydrates
Iqbal	2009	USA	6, 12, 24 months	118.3 $\pm$ 21.3	115.5 $\pm$ 16.7	60.0 $\pm$ 8.9	60.0 $\pm$ 9.5	70/74	< 30 g carbs./d	43 % of energy from carbohydrates
Goldstein	2011	Israel	3, 6, 12 months	91.7 $\pm$ 10.2	92.2 $\pm$ 13.7	57.0 $\pm$ 9.0	55.0 $\pm$ 8.0	26/26	25 g carbs./d	40 % of energy from carbohydrates

(Continue on next page)

Table I (Cont.). The basic characteristics of the included studies

Study	Year	Country	Treatment time	Body weight (kg)		Mean age (years)		Cases (VLCK/control)	Carbohydrate content of diets	
				VLCK diet	Control diet	VLCK diet	Control diet		VLCK diet	Control diet
Saslow	2014	USA	3 month	100.1 ± 26.4	99.7 ± 24.2	64.8 ± 7.7	55.1 ± 13.5	16/18	20-50 g nonfiber carbs./d	45-50 % of energy from carbohydrates
Tay	2015	Australia	52 weeks	101.7 ± 14.4	101.6 ± 15.8	58.0 ± 7.0	58.0 ± 7.0	58/57	< 50 g carbs./d	53 % of energy from carbohydrates
Godoy	2016	Spain	4 months	91.5 ± 11.4	89.5 ± 11.4	54.9 ± 8.8	54.2 ± 8.0	45/44	< 50 g carbs./d	45-60 % of energy from carbohydrates
Saslow	2017	USA	16, 32 weeks	109.7 ± 24.7	90.9 ± 16.4	53.0 ± 10.2	58.2 ± 6.7	12/13	20-50g nonfiber carb/d	37 % of energy from carbohydrates
Cunha	2020	Brazil	2 months	99.6 ± 13.2	93.0 ± 13.3	40.3 ± 11.3	40.3 ± 11.3	20/19	< 50 g carbs./d	45-55 % of energy from carbohydrates
Moriconi	2021	Italy	3, 12 months	111.6 ± 19.8	91.6 ± 18.7	60.5 ± 10.2	64.4 ± 8.8	15/15	20 g carbs./d	45-50 % of energy from carbohydrates

VLCK: very low-calorie ketogenic.

**Figure 2.**

Assessment of risk bias in the included studies according to the modified Jadad scale. A. Risk of bias graph. B. Risk of bias summary.

The assessment results of bias risk of the included literature are provided in figure 2 A-B. The modified Jadad scores of the included studies were all > 3, indicating that all included studies were of high quality.

META-ANALYSIS RESULTS

Effect of VLCK diet on total cholesterol

Eight articles reported the changes of total cholesterol levels in DM patients. No significant heterogeneity was identified among the included studies ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.727$), so a FEM was used for analysis. The results showed (Fig. 3A) that there was no significant difference in total cholesterol levels after treatment in the experimental group and control group (SMD = -0.07, 95 % CI: -0.06-0.20, $p > 0.05$). A subgroup analysis of follow-up time showed that there was no difference in total cholesterol levels between the two groups after 3, 6 and 12 months of treatment ($p > 0.05$).

Effect of VLCK diet on triglycerides

Nine articles investigated the changes in triglyceride levels in DM patients. A REM was adopted for analysis due to significant heterogeneity among the included studies ($I^2 = 83\%$, $p = 0.000$). The results showed (Fig. 3B) that triglyceride levels decreased significantly after VLCK diet treatment compared with the control group (SMD = -0.49, 95 % CI: -0.82 to -0.17, $p = 0.003$).

SENSITIVITY ANALYSIS

After each study was removed, one by one, a meta-analysis was performed to compare the differences before and after removal. After removing the studies regarding total cholesterol (Fig. 5A), triglyceride (Fig. 5B), HDL levels (Fig. 5C), or LDL levels (Fig. 5D), one by one, the meta-analysis results were not significantly different from those before removal, indicating that the conclusions obtained in this study were robust.

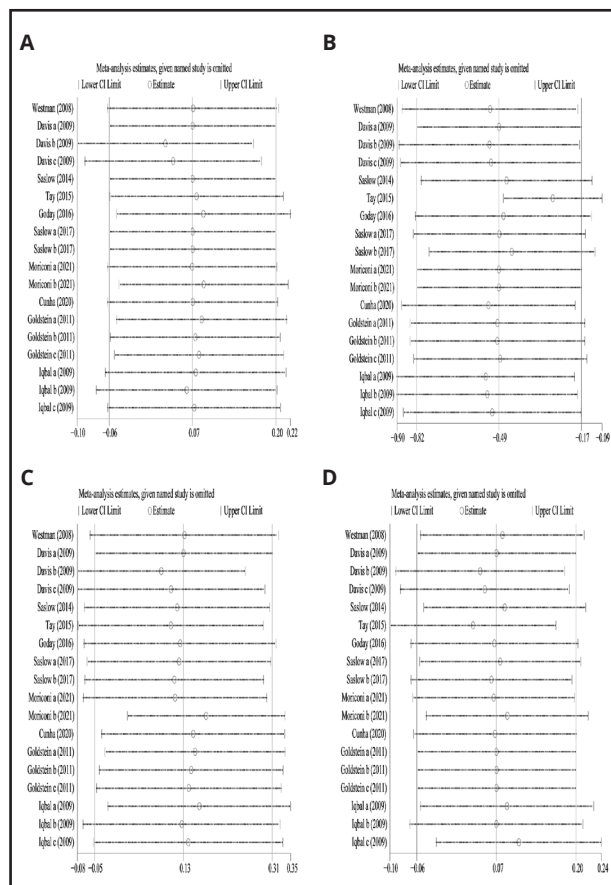


Figure 5.

Sensitivity analysis of VLCK diet on lipid metabolism in T2DM patients. A. Total cholesterol. B. Triglycerides. C. HDL. D. LDL (VLCK: very low-carbohydrate ketogenic; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; T2DM: type-2 diabetes mellitus).

DISCUSSION

People's living standards have been continuously improved, but the consequent poor dietary habits and heavy pressure of city life have led to an increasing incidence of DM. If DM is not treated with long-term appropriate and comprehensive treatment to delay its progression, the incidence of the short-term and long-term complications of DM may increase, resulting in a

threat to people's health (25,26). Among the treatments for DM, dietary management and dietary treatment may be an economical and effective non-pharmacological treatment (27,28). VLCK diet, as a non-drug alternative dietary therapy, is relatively safe and effective (28).

All 10 articles included in this study were English-language articles, and their modified Jadad scores were above 3. This means that we ensured the reliability of the included articles in the section of study selection. VLCK diet for DM patients is a low-carbohydrate diet accompanied by high fat content. A concern with a high-fat diet is whether it affects the patient's lipid metabolism, leading to increased levels of total cholesterol, triglycerides, and LDL, decreased HDL levels, and ultimately risk of cardiovascular disease. Also, it has been reported that elevated levels of LDL and cholesterol significantly increase the risk of coronary heart disease (29). A meta-analysis by Pullinger et al. showed that prebeta-1 HDL levels are an independent positive risk factor for coronary heart disease and myocardial infarction (30). Our meta-analysis results found that there were no differences between T2DM patients receiving VLCK diet and control diet in total cholesterol, HDL, and LDL levels. Further, a subgroup analysis revealed no significant differences between the two groups in these three indicators after 3, 6, and 12 months of treatment. Triglycerides is another important indicator of blood lipid metabolism; in this study, triglycerides decreased significantly in the experimental group compared with the control group, indicating a favorable effect of the VLCK diet; however, there is also significant heterogeneity among studies regarding triglyceride. In the subgroup analysis of follow-up time, the decrease in triglycerides in T2DM patients receiving VLCK diet was still statistically significant when compared with the controls after 3 months of treatment, and moreover, heterogeneity was low; however, this difference disappeared after 6 and 12 months of treatment. That is, the VLCK diet presented a short-term effect of lowering triglyceride levels. The sensitivity analysis of these four lipid metabolism indicators showed that after excluding any study, the conclusion had had no significant change compared with that before removal, indicating that the conclusion obtained in this meta-analysis had good robustness. But we also noticed that both the funnel plots and Egger's test suggested that there was some publication bias in total cholesterol and triglycerides. Therefore, the conclusion on these two indicators still needs to be cautious, and more studies need to be included to reduce publication bias and therefore to obtain a more robust conclusion. A meta-analysis by Rafiullah et al. (31) showed that the VLCK diet was associated with a significant decrease in triglycerides when compared with control diet after 3, 6, and 12 months of treatment, and a risk of increased LDL levels was found after 12 months of VLCK diet treatment (weighted mean difference = 6.35, 95 % CI: 2.02 to 10.69). This is not very consistent with the conclusion obtained in our study in which triglycerides only showed a statistically significant difference after 3 months of treatment, with no marked difference after 6 and 12 months after treatment. Additionally, different from the above meta-analysis, our study found that LDL levels had no difference between VLCK diet and control diet af-

ter 3 and 12 months of treatment, that is, the VLCK diet did not increase the risk of LDL. The reason for the differences between these two meta-analyses is that our meta-analysis excluded one study (32) that did not meet the inclusion criteria because it included patients with prediabetes. Second, our meta-analysis selected the latest researches. Moreover, given that some original studies use absolute values while others use difference changes, we selected SMD as the effect size. Collectively, the conclusions drawn from our study represent strong evidence.

However, this meta-analysis still has some limitations. First, the number of included studies is relatively small. Second, the number of included cases is also limited. Third, the included articles were all in English, and most of these studies report Caucasian populations but lack investigation on Asian and African populations. Populations in different regions have different dietary habits and living environments, which may cause differences in the effect of VLCK diet for DM patients. Therefore, this study may have limitations in providing a treatment basis for DM in other countries and regions. Fourth, all 10 articles analyzed are published articles, and no unpublished high-quality studies were included; therefore, there may be some publication bias. Fifth, the funnel plots and Egger's test showed some publication bias in total cholesterol and triglycerides.

In conclusion, T2DM patients who receive a VLCK diet to lower blood glucose are not associated with increased levels of total cholesterol and LDL, and decreased levels of HDL. Additionally, this diet can achieve a short-term reduction of triglyceride levels. This study has crucial clinical significance and can provide an evidence-based medicine basis for clinicians in the treatment of DM. However, considering the limitations of this study, more in-depth studies are required, carried out in larger samples to verify that the VLCK diet does not affect the lipid metabolism of patients while lowering blood glucose in DM patients, or even has a favorable effect.

REFERENCES

1. Liu J, Ren ZH, Qiang H, Wu J, Shen M, Zhang L, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health* 2020;20(1):1415. DOI: 10.1186/s12889-020-09502-x
2. Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. DOI: 10.2337/dc11-S062.
4. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation* 2019;139(3):351-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352
5. Sharma A, Vaduganathan M, Ferreira JP, Liu Y, Bakris GL, Cannon CP, et al. Clinical and Biomarker Predictors of Expanded Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After a Recent Acute Coronary Syndrome: Insights From the EXAMINE Trial. *J Am Heart Assoc* 2020;9(1):e12797. DOI: 10.1161/JAHA.119.012797
6. Pulipati VP, Ravi V, Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(18):1922-30. DOI: 10.1177/2047487320903638
7. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué i Figuls M, Metzen-dorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12):CD003054. DOI: 10.1002/14651858.CD003054.pub4
8. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diabetes Rep* 2021;21(32). DOI: 10.1007/s11892-021-01399-z
9. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg* 2021;121(2):483-7. DOI: 10.1007/s13760-019-01225-0
10. Costa AM, Marchiò M, Bruni G, Bernabei SM, Cavalieri S, Bondi M, et al. Evaluation of E-Health Applications for Paediatric Patients with Refractory Epilepsy and Maintained on Ketogenic Diet. *Nutrients* 2021;13(4). DOI: 10.3390/nu13041240
11. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1147-52. DOI: 10.2337/dc08-2108
12. Moriconi E, Camajani E, Fabbri A, Lenzi A, Caprio M. Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2021;13(3). DOI: 10.3390/nu13030758
13. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes* 2020;10. DOI: 10.1038/s41387-020-00142-z
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery (London, England)*. 2010;8(5):336-41. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
15. Westman E, Yancy W, Mavropoulos J, Marquart M, McDuffie J. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab* 2008;5(1, article 36):36. DOI: 10.1186/1743-7075-5-36
16. Davis N, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative Study of the Effects of a 1-Year Dietary Intervention of a Low-Carbohydrate Diet Versus a Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1147-52. DOI: 10.2337/dc08-2108
17. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes CV, Dowd M, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity* 2010;18(9):1733-38. DOI: 10.1038/oby.2009.460
18. Goldstein T, Kark J, Berry E, Adler B, Ziv E, Raz I. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients – A randomized controlled trial. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2011;6(4):e178-86. DOI: 10.1016/j.eclnm.2011.04.003
19. Saslow L, Kim S, Daubenmier J, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *Plos One* 2014;9(4):e91027. DOI: 10.1371/journal.pone.0091027
20. Tay J, Luscombe-Marsh N, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102(4). DOI: 10.3945/ajcn.115.12581
21. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2016;6(9):e230. DOI: 10.1038/nutd.2016.36
22. Saslow L, Mason A, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2017;19(2):e36. DOI: 10.2196/jmir.5806
23. Cunha GM, Guzman G, Mello LLC, Trein B, Countinho W. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Stand-

- ard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity. *Front Endocrinol* 2020;11:607. DOI: 10.3389/fendo.2020.00607
24. Moriconi E, Camajani E, Fabbri A, Lenzi A, Caprio M. Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2021;13(3):758. DOI: 10.3390/nu13030758
25. Li W, Song Y, Chen K, Ying J, Zheng Z, Qiao S, et al. Predictive model and risk analysis for diabetic retinopathy using machine learning: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open* 2021;11(11):e50989. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050989
26. Bekele F, Chelkeba L. Amputation rate of diabetic foot ulcer and associated factors in diabetes mellitus patients admitted to Nekemte referral hospital, western Ethiopia: prospective observational study. *J Foot Ankle Res* 2020;13(1):65. DOI: 10.1186/s13047-020-00433-9
27. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Briones JR, Reutrakul S, Thakinstian A. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. *Nutrients* 2020;12(9). DOI: 10.3390/nu12092722
28. Kumar S, Behl T, Sachdeva M, Sehgal A, Kumari S, Kumar A, et al. Implicating the effect of ketogenic diet as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus. *Life Sci* 2021;264:118661. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118661
29. Higashioka M, Sakata S, Honda T, Hata J, Shibata M, Yoshida D, et al. The Association of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease in Subjects at High Cardiovascular Risk. *J Atheroscler Thromb* 2021;28(1):79-89. DOI: 10.5551/jat.55350
30. Pullinger CR, O'Connor PM, Naya-Vigne JM, Kunitake ST, Movsesyan I, Frost PH, et al. Levels of Prebeta-1 High-Density Lipoprotein Are a Strong Independent Positive Risk Factor for Coronary Heart Disease and Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10(7):e18381. DOI: 10.1161/JAHA.120.018381
31. Mohamed R, Mohthash M, Kumar D. Effect of a very low-carbohydrate ketogenic diet vs recommended diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Nutr Rev* 2021. DOI: 10.1093/nutrit/nuab040
32. Saslow L, Daubenmier J, Moskowitz J, Kim S, Murphy EJ, Phinney S, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 2017;7(12):304. DOI: 10.1038/s41387-017-0006-9



Revisión

The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on stroke treatment and prevention: a systematic review and meta-analysis

El efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el tratamiento y la prevención del accidente cerebrovascular: una revisión sistemática y metaanálisis

Qiang Xu¹, Lingling Du², Heng Gu³, Meng Ji¹, Ling Zhan¹

¹Suzhou Wujiang District Hospital of Traditional Chinese Medicine (Suzhou Wujiang District Second People's Hospital). Suzhou, Jiangsu; ²Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine. Nanjing, Jiangsu; and ³Changzhou Jintan District Traditional Chinese Medicine Hospital. Changzhou, Jiangsu. People's Republic of China

Abstract

Background: in recent years, n-3 PUFAs have been confirmed to be associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, but the link between n-3 PUFAs and stroke remains controversial.

Objective: this study aimed to evaluate the association between n-3 PUFAs and stroke.

Methods: we performed a comprehensive search of the following electronic databases: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science and CNKI. Literature screening and quality assessment were performed according to inclusion and exclusion criteria. Cochrane's tool was used to assess the methodological components of each study, and the Stata 15.1 software was used to perform the meta-analysis.

Results: a total of 18 RCTs were included, and the meta-analysis showed no differences in vascular disease-related death between the n-3 PUFA and control groups (RR, 0.95, 95 % CI: 0.89 to 1.01, $p = 0.114 > 0.05$). However, there was a significant difference in the lower n-3 PUFA dose subgroup (RR, 0.93, 95 % CI: 0.87 to 0.99, $p = 0.034 < 0.05$). Oral administration of n-3 PUFAs did not significantly reduce the risk of the following cerebrovascular accidents: stroke (RR = 1.00, 95 % CI: 0.93 to 1.07, $p = 0.983 > 0.05$), ischemic stroke (RR = 0.99, 95 % CI: 0.896 to 1.094, $p = 0.841 > 0.05$), hemorrhagic stroke (RR = 1.249, 95 % CI: 0.939 to 1.662, $p = 0.127 > 0.05$) and TIA (RR = 1.016, 95 % CI: 0.882 to 1.170, $p = 0.824 > 0.05$). The levels of TC (SMD, -0.167, 95 % CI: -0.193 to -0.141, $p = 0 < 0.05$) and TG (SMD, -0.065, 95 % CI: -0.087 to -0.042, $p = 0 < 0.05$) in the n-3 PUFA group were significantly decreased, but no significant improvement in the LDL (SMD, 0.022, 95 % CI: 0.005 to 0.040, $p = 0.889 > 0.05$) and HDL (SMD, 0.008, 95 % CI: -0.009 to 0.025, $p = 0.368 > 0.05$) levels was observed.

Conclusion: this systematic review and meta-analysis suggests that treatment with low-dose n-3 PUFAs can reduce cerebrovascular disease-related death. After the oral administration of n-3 PUFAs, the levels of TC and TG decreased significantly, but n-3 PUFAs did not prevent the occurrence of cerebrovascular accidents or improve LDL or HDL levels.

Keywords:

n-3 PUFAs. Stroke. Meta-analysis.

Received: 06/04/2022 • Accepted: 18/05/2022

Conflicts of interest: the authors declare none.

Xu Q, Du L, Gu H, Ji M, Zhan L. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on stroke treatment and prevention: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* 2022;39(4):924-935

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04148>

Correspondence:

Qian Xu. Suzhou Wujiang District Hospital of Traditional Chinese Medicine (Suzhou Wujiang District Second People's Hospital). 858 Zhong Shan Bei Lu. Wujiang District. 215217 Suzhou, Jiangsu. People's Republic of China
e-mail: 120825345@qq.com

Resumen

Antecedentes: en los últimos años se ha confirmado que los AGPI n-3 se relacionan con las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, pero el vínculo entre los AGPI n-3 y el ictus sigue siendo objeto de controversia.

Objetivo: este estudio se propuso evaluar la relación entre AGPI n-3 e ictus.

Métodos: se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science y CNKI. Se utilizó la herramienta de Cochrane para evaluar los componentes metodológicos de cada estudio y el software Stata para el metanálisis.

Resultados: se incluyeron 18 ECA y el metanálisis no mostró diferencias en cuanto a la muerte relacionada con enfermedades vasculares entre los grupos de AGPI n-3 y de control (RR: 0,95, IC del 95 %: 0,89 a 1,01). Sin embargo, hubo una diferencia significativa en el subgrupo de dosis más baja de AGPI n-3 (RR: 0,93, IC del 95 %: 0,87 a 0,99). La administración oral de AGPI n-3 no redujo significativamente el riesgo de los siguientes accidentes cerebrovasculares: ictus (RR = 1,00, IC 95 %: 0,93 a 1,07), ictus isquémico (RR = 0,99, IC 95 %: 0,896 a 1,094), ictus hemorrágico (RR = 1,249, IC 95 %: 0,939 a 1,662) y AIT (RR = 1,016, IC 95 %: 0,882 a 1,170). Los niveles de TC (DME: -0,167, IC del 95 %: -0,193 a 0,141) y TG (DME -0,065, IC del 95 %: -0,087 a -0,042) en el grupo de AGPI n-3 se redujeron significativamente, pero no hubo una mejora significativa en los niveles de LDL (SMD: 0,022, IC 95 %: 0,005 a 0,040) y HDL (SMD: 0,008, IC 95 %: -0,009 a 0,025).

Conclusiones: esta revisión sistemática y metaanálisis sugiere que el tratamiento con PUFA n-3 en dosis bajas puede reducir la muerte relacionada con la enfermedad cerebrovascular. Después de la administración oral de PUFA n-3, los niveles de TC y TG disminuyeron significativamente, pero los PUFA n-3 no impidieron la aparición de accidentes cerebrovasculares ni mejoraron los niveles de LDL o HDL.

Palabras clave:

AGPI n-3. Ictus.
Metaanálisis.

INTRODUCTION

Stroke is a common acute cerebrovascular disease. According to its etiology, stroke can be divided into ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and other types of stroke. The incidence rate of ischemic stroke is approximately 2-3 times higher than that of hemorrhagic stroke (1). Treatment strategies for stroke vary based on its etiology, and the main methods for treating ischemic stroke include thrombolysis, mechanical thrombectomy, anti-platelet aggregation, reducing blood lipid levels, and promoting the recovery of neurological function. In addition to drug treatment, nutrient support is also an important approach for treating hemorrhagic stroke. Stroke is associated with multiple serious complications, such as pulmonary infection and deep venous thrombosis (DVT), and is also often accompanied by motor disorders, swallowing disorders, sensory disorders, and other sequelae.

The mortality and morbidity of stroke have decreased in recent years, but stroke remains the second leading cause of death and disability worldwide (2,3). The increasing number of strokes has caused a substantial burden for patients, their families, and society. Due to the aging of the population and insufficient management of risk factors, this burden is expected to be further increased. Hence, we need to explore novel treatments for stroke (4,5).

n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) have various pharmacological activities, such as anti-inflammatory, anti-thrombosis, and anti-atherosclerosis activities (6-9). Among the many risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases, abnormal blood lipid levels and lipid metabolism disorders play an important role (10). N-3 PUFAs can reduce blood lipid levels and can significantly improve endothelial dysfunction (11-13).

It is unclear what role n-3 PUFAs play in stroke and whether they have a beneficial effect on stroke recovery and prognosis. This study aims to systematically analyze the correlation between n-3 PUFAs and stroke via a meta-analysis to provide evidence-based medicine for the prevention and treatment of stroke.

METHODS

This analysis was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (14). All the analyses involved were performed according to the methods described in previously published studies. Thus, no ethical approval or patient consent was needed.

DATA SOURCES AND SEARCH STRATEGY

We searched the PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases from inception to January 1, 2022. The search terms were as follows: "Fatty Acids, Omega-3" or "Omega-3 Fatty Acid" or "n-3 Fatty Acids" or "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" or "n-3 PUFA" or "stroke" and "cerebrovascular Accident" or "cerebrovascular apoplexy" or "brain vascular accident" or "cerebral stroke" or "CVA" or "acute cerebrovascular accident". We used the combination of subject words and free words to perform the search and logical symbols, wildcards, and Boolean logic operators to write the search expressions. No language or geographic restrictions were applied.

STUDY SELECTION

The studies were included if they met the specific criteria for this review: 1) the study design was RCT; 2) the participants were subjects with stroke or high risk of cerebrovascular accident; and 3) the study intervention was n-3 PUFAs, and the comparator was placebo or another therapy.

Exclusion criteria were as follows: a) the quality of the study was poor, including serious flaws in research design and unclear indicators of outcome; b) the article type was a case report, case series, animal study, in vitro study, meeting minutes, or review; and c) no access to the original text, raw data, or further relevant information.

DATA EXTRACTION AND OUTCOMES

Two authors (Du LL and Gu H) independently screened the searched literature according to inclusion and exclusion criteria, extracted data, and discussed their findings with each other. Controversial studies were evaluated for inclusion by the third author (Xu Q).

One author (Xu Q) extracted the data, including surname of first author, numbers of participants, publication year, country, and outcome data from the intervention group and control group of the included trials. Our outcomes of interest included: 1) vascular disease-related death; 2) cerebrovascular events; 3) biochemical indices, such as lipid profiles (total cholesterol [TC], triglycerides [TG], high-density lipoprotein cholesterol [HDL], and low-density lipoprotein cholesterol [LDL]); 4) psychological cognition scales, such as the SF-36 questionnaire, General Health Questionnaire (28 items), CVLT (California Verbal Learning Test); and neurological assessment, such as BI, RMI, Nagi Scale, Rosow-Breslau Scale, and Katz ADL scale. If the articles did not provide adequate data for analysis, we contacted the authors to request detailed information. Another author (Ji M) reviewed these data.

RISK OF BIAS ASSESSMENT

Two authors (Du LL and Gu H) used Cochrane's tool (15) to evaluate the risk of bias of the included trials, and a third author (Xu Q) was responsible for confirming their judgments. Seven domains were judged as having high, unclear, or low risk of bias in the RCTs: allocation concealment, blinding of participants and personnel, random sequence generation, selective reporting,

blinding of outcome assessors, incomplete outcome data, and other biases. If a study did not provide data about AEs, it was considered to have an unclear risk of selective reporting bias.

STATISTICAL ANALYSIS

This meta-analysis was performed with Stata 15.1 (Stata Corporation). Data were used as input and double-checked by two reviewers. We anticipated clinical heterogeneity and thus chose the random-effects model. Dichotomous variables are presented as risk ratios (RRs) with 95 % confidence intervals (CIs). Continuous variables are presented as the mean difference or standardized mean difference (SMD) with 95 % CIs when different scales were used to measure the same outcome. The statistical heterogeneity among different studies was measured by calculating the I^2 index. An I^2 greater than 50 % was considered moderate heterogeneity. When p was < 0.05 , it was defined as statistically significant.

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED STUDIES

The initial search resulted in 2,837 potentially relevant articles. Our search identified 1,962 publications after eliminating duplicates. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flowchart is presented in figure 1. The assessment of the risk of bias in the included trials is presented in figure 2A and figure 2B. After our initial screening by titles

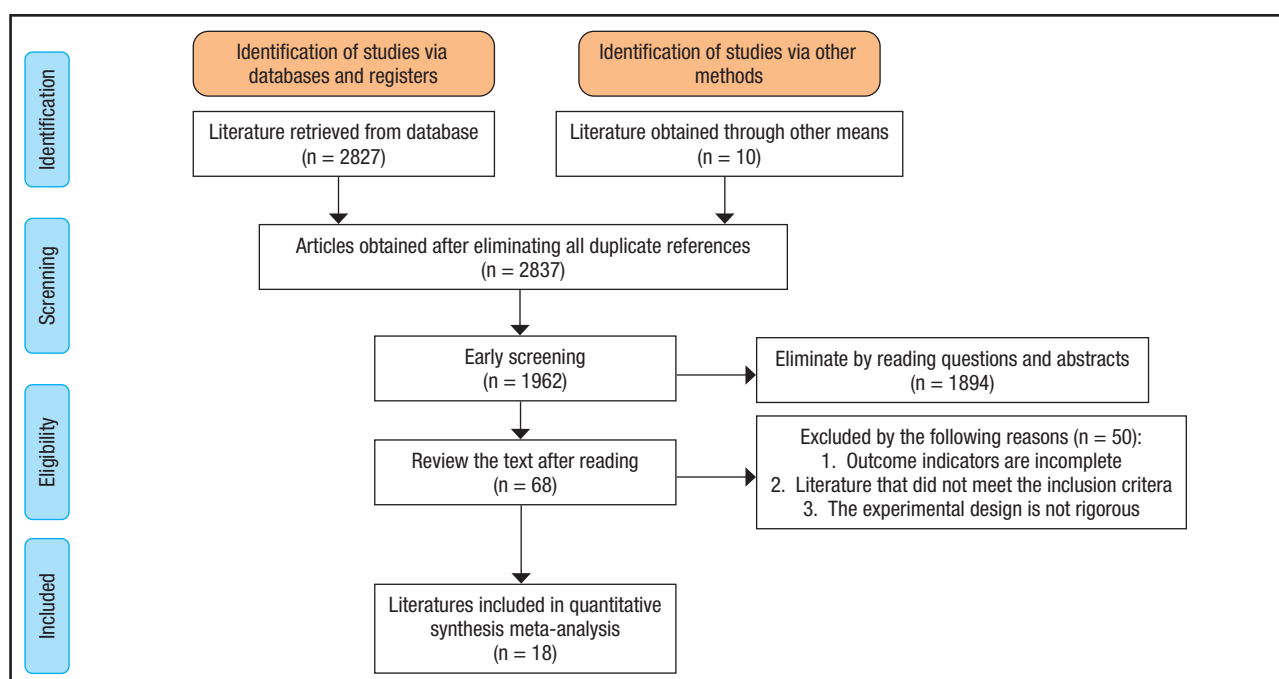


Figure 1.

The PRISMA flow diagram for the study selection process.

and abstracts, 68 records were excluded. After inspecting the full text, 18 RCTs were included. The characteristics of the included RCTs (16-33) are listed in table I.

EFFECT OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON VASCULAR DISEASE-RELATED DEATH

There were nine RCTs that provided the number of participants who had a vascular disease-related death. There was no significant heterogeneity ($I^2 = 21.3\% < 50\%$). The meta-analysis

showed no difference in the rate of vascular disease-related death between the n-3 PUFA and control groups (RR, 0.95, 95 % CI: 0.89 to 1.01, $p = 0.114 > 0.05$) (Fig. 3). However, there was a significant difference in the lower 3 PUFA dose subgroup (RR, 0.93, 95 % CI: 0.87 to 0.99, $p = 0.034 < 0.05$) (Fig. 3).

A funnel plot was used to evaluate publication bias. As shown in figure 4, the plot was basically symmetrical. Furthermore, Egger's test and Begg's test were performed to assess asymmetry, and it was concluded that the p-value of Egger's test was $0.485 > 0.05$, while the p-value of Begg's test was $0.917 > 0.05$. Therefore, it was believed that no publication bias was present in the articles included in this study. To ensure the accuracy and stability of the research, we further conducted a sensitivity analysis. The results showed that none of the articles caused great interference with the results of this meta-analysis, which means that the research has good stability (Fig. 5).

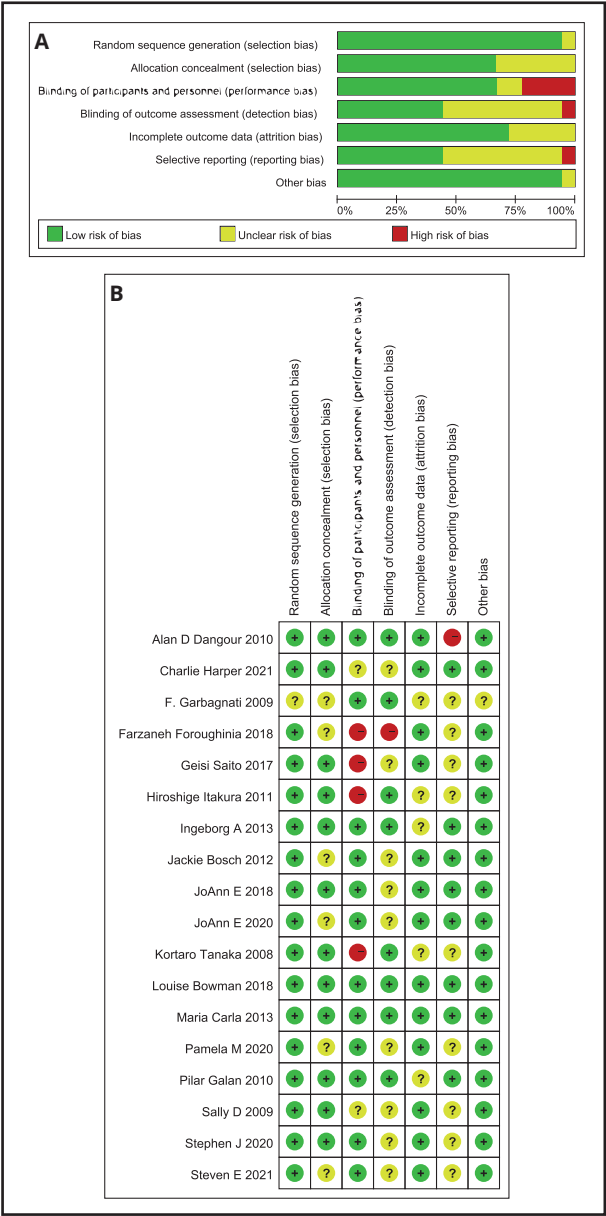


Figure 2.
A. Risk of bias assessment for included trials. B. Risk of bias assessment of included trials.

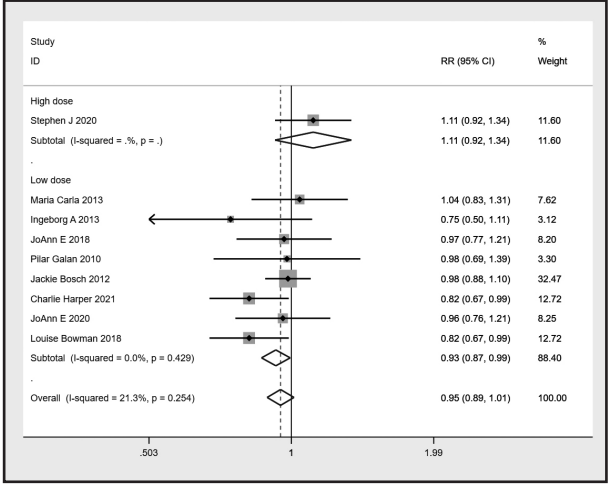


Figure 3.
Forest plot of the differences in vascular-related death between n-3 PUFAs and placebo.

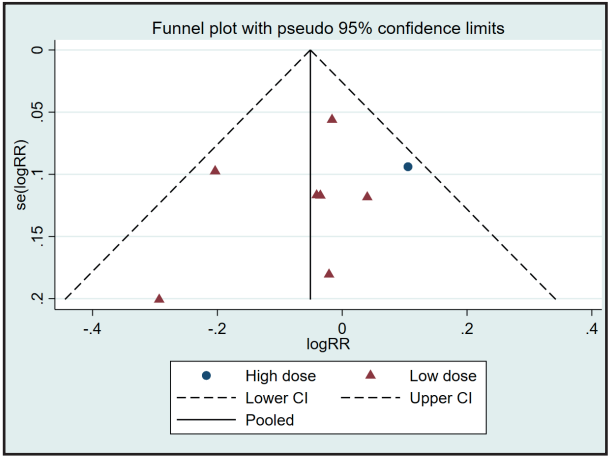
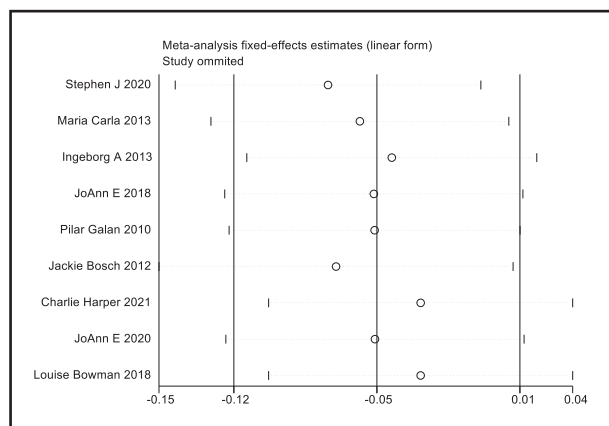


Figure 4.
Funnel plot of vascular-related death between the two groups.

Table I. Characteristics of the included RCTs

Study ID	Type of disease	Treatment group	Control group	Outcomes	Time
Sally D, 2009	Stroke	1200 mg/day of omega-3 fish oil	Placebo oil	3,4,6,7,9,10	12 weeks
Geisi Sito, 2017	SAH	1000 mg/day of n-3 PUFA	Usual care alone	7,8	8 weeks
Stephen J, 2020	Patients with atherogenic dyslipidemia and high cardiovascular risk	4000 mg/day of omega-3 fatty acids	Corn oil	1,2,3,4,6	Up to 6 years
Garbagnati F, 2009	Stroke	n-3 polyunsaturated fatty acids	Placebo oil	11,12,13	12 months
Hiroshige Itakura, 2011	Coronary artery disease	1800 mg/day of EPA	Open control	3,4,5	Up to 5 years
Farzaneh Foroughinia, 2018	Carotid artery stenting	990 mg/day of EPA and 660 mg/day of DHA	Open control	8	Single dose, 12 hours before CAS
Alan D Dangour, 2010	Cognitively healthy adults	200 mg/day of EPA and 500 mg/day of DHA	Placebo (olive oil)	14	24 months
Maria Carla, 2013	Atherosclerotic vascular disease	At least 850 mg per day of EPA and DHA	Placebo (olive oil)	1	5 years
Steven E, 2021	Patients at high cardiovascular risk	4000 mg/day of omega-3 fatty acids	Corn oil	3,4,5,6	Up to 5 years
Pamela M, 2020	Stroke	1000 mg/day of n-3 fatty acids	Placebo	15,16,17	Median of 5.3 years
Ingeborg A, 2013	Patients with a history of myocardialinfarction	400 mg/day of EPA-DHA	Placebo (oleic acid)	1,2	40 months
JoAnn E, 2018	Cardiovascular disease and cancer	1000 mg/day of n-3 fatty acids	Placebo	1,2,7,8	Median of 5.3 years
Pilar Galan, 2010	Ischemic heart disease or stroke	600 mg/day of EPA and 300 mg/day of DHA	Placebo	1,2,3,4,5,6	Median of 4.7 years
Kortaro Tanaka, 2008	Coronary artery disease	1800 mg/day of EPA	Open control	2,3,4,6	Up to 5 years
Jackie Bosch, 2012	Type 2 diabetes	1000 mg/day of n-3 fatty acids	Placebo	1,2	Up to 6.2 years
Charlie Harper, 2021	Cardiovascular events in diabetes	1000 mg/day of n-3 fatty acids	Placebo	1,2,7,8	7.4 ± 1.8 years
JoAnn E, 2020	Cardiovascular disease and cancer	1000 mg/day of n-3 fatty acids	Placebo	1,2,7,8	Median of 5.3 years
Louise Bowman, 2018	Cardiovascular disease and cancer	1000 mg/day of n-3 fatty acids	Placebo (olive oil)	1,2	Mean follow-up of 7.4 years

¹: death; ²: stroke; ³: LDL; ⁴: HDL; ⁵: triglyceride; ⁶: total cholesterol; ⁷: ischemic stroke; ⁸: hemorrhagic stroke; ⁹: SF-36 questionnaire; ¹⁰: General Health Questionnaire—28-item; ¹¹: CNS; ¹²: BI; ¹³: RMI; ¹⁴: CVLT (California Verbal Learning Test); ¹⁵: Nagi Scale; ¹⁶: Rosow-Breslau Scale; ¹⁷: Katz ADL scale.

**Figure 5.**

Sensitivity analysis of vascular-related death between the two groups.

EFFECTS OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON CEREBROVASCULAR EVENTS

There were 9, 6, 5 and 4 RCTs that reported stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke and transient ischemic attack (TIA), respectively. No heterogeneity was observed across the studies regarding stroke ($I^2 = 0\%$), ischemic stroke ($I^2 = 0\%$), hemorrhagic stroke ($I^2 = 0\%$) and TIA ($I^2 = 0\%$). The meta-analysis demonstrated that n-3 PUFAs did not significantly reduce the incidence of cerebrovascular events. The pooled RR was 1.00 (95 % CI: 0.93 to 1.07) for stroke (Fig. 6A), 0.99 (95 % CI: 0.896 to 1.094) for ischemic stroke (Fig. 6B), 1.249 (95 % CI: 0.939 to 1.662) for hemorrhagic stroke (Fig. 6C) and 1.016 (95 % CI: 0.882 to 1.170) for TIA (Fig. 6D).

Funnel plots were used to evaluate publication bias. As shown in figure 6A to figure 7D, the plots were basically symmetrical. Furthermore, Egger's tests and Begg's tests were performed to assess asymmetry, and it was concluded that the p-values of Egger's tests and Begg's tests were > 0.05 . Therefore, it was believed that there was no publication bias in the articles included in this study. The results showed that none of the articles caused great interference with the results of this meta-analysis, which means that the research has good stability (Fig. 8A to Fig. 8D).

EFFECT OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON SERUM LIPID PROFILES

There were 6 RCTs that provided data about LDL and HDL levels. Regarding the LDL and HDL domains, no heterogeneity was present among these studies (LDL: $I^2 = 0\%$; HDL: $I^2 = 0\%$). The meta-analysis demonstrated a remarkable increase in the LDL levels in the n-3 PUFA group, with an SMD of 0.022 (95 % CI: 0.005 to 0.040) (Fig. 9A). The meta-analysis showed no difference in HDL levels in the n-3 PUFA group, with an SMD of 0.008 (95 % CI: -0.009 to 0.025) (Fig. 9B).

Funnel plots were used to evaluate publication bias. As shown in figure 10A and figure 10B, the plots were basically symmetrical. Furthermore, Egger's tests and Begg's tests were performed to assess asymmetry, and it was concluded that the p-values of Egger's tests were > 0.05 (LDL: $p = 0.517$; HDL: $p = 0.417$), and the p-values of Begg's tests were > 0.05 (LDL: $p = 0.348$; HDL: $p = 0.573$). Therefore, it was believed that there was no publication bias in the articles of this study. The results showed that none of the articles caused great interference with the results of this meta-analysis, which means that the research has good stability (Fig. 11A and Fig. 11B).

There were 4 RCTs that provided data about TG and TC levels. Regarding the TG domains, no heterogeneity was present among these studies ($I^2 = 23.6\%$). There was significant heterogeneity across the trials in terms of TC levels ($I^2 = 66.6\%$). The meta-analysis showed a remarkable decrease in TG levels (SMD, -0.065, 95 % CI: -0.087 to -0.042, $p = 0.00 < 0.05$) (Fig. 12A) and TC levels (SMD, -0.167, 95 % CI: -0.193 to -0.141, $p = 0.00 < 0.05$) (Fig. 12B) in the n-3 PUFA group.

Funnel plots were used to evaluate publication bias. As shown in figure 13A to figure 13B, the plots were basically symmetrical. Furthermore, Egger's tests and Begg's tests were performed to assess asymmetry, and it was concluded that the p-values of Egger's tests were > 0.05 (TG: $p = 0.311$; TC: $p = 0.497$), and the p-values of Begg's tests were > 0.05 (TG: $p = 1.0$; TC: $p = 0.258$). Therefore, it was believed that there was no publication bias in the articles of this study. The results showed that none of the articles caused great interference with the results of this meta-analysis, which means that the research has good stability (Fig. 14A and Fig. 14B).

DISCUSSION

This study is a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials that evaluated the use of n-3 PUFAs for stroke prevention and treatment. Through years of follow-up, the rate of vascular disease-related deaths did not decrease significantly after n-3 PUFA treatment compared with placebo treatment (RR, 0.95, 95 % CI: 0.89 to 1.01), which is consistent with the conclusion drawn by CD (34). However, after subgroup analysis, the rate of vascular disease-related deaths in the low-dose n-3 PUFA group was significantly lower than that in the control group (RR, 0.93, 95 % CI: 0.87 to 0.99). The results of a randomized trial that used higher doses of n-3 PUFAs showed no significant reduction in vascular disease-related deaths in the experimental group (18). Different doses of n-3 PUFAs produce different results in different regions (35); this was shown in studies such as JELIS (36) and REDUCE-IT (38), which tended to use high doses of n-3 PUFAs.

Based on some animal experiments, n-3 PUFAs have been confirmed to improve nerve damage, promote collateral circulation and improve nerve function after stroke (37-40). However, in this study, there was no significant difference in the total number of strokes, ischemic strokes, hemorrhagic strokes or TIAs between the two groups.

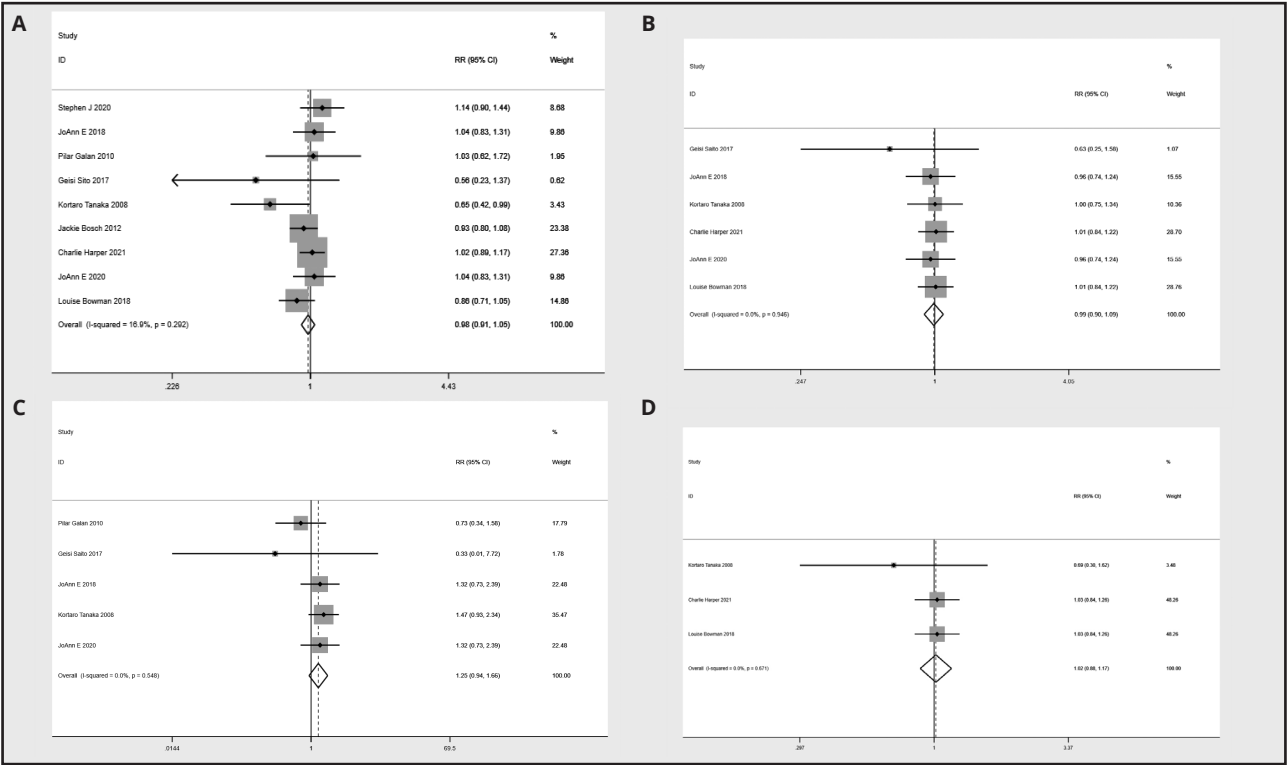


Figure 6. A. Forest plot of the difference in stroke between n-3 PUFAs and placebo. B. Forest plot of the difference in ischemic stroke between n-3 PUFAs and placebo. C. Forest plot of the difference in hemorrhagic stroke between n-3 PUFAs and placebo. D. Forest plot of the difference in TIA between n-3 PUFAs and placebo.

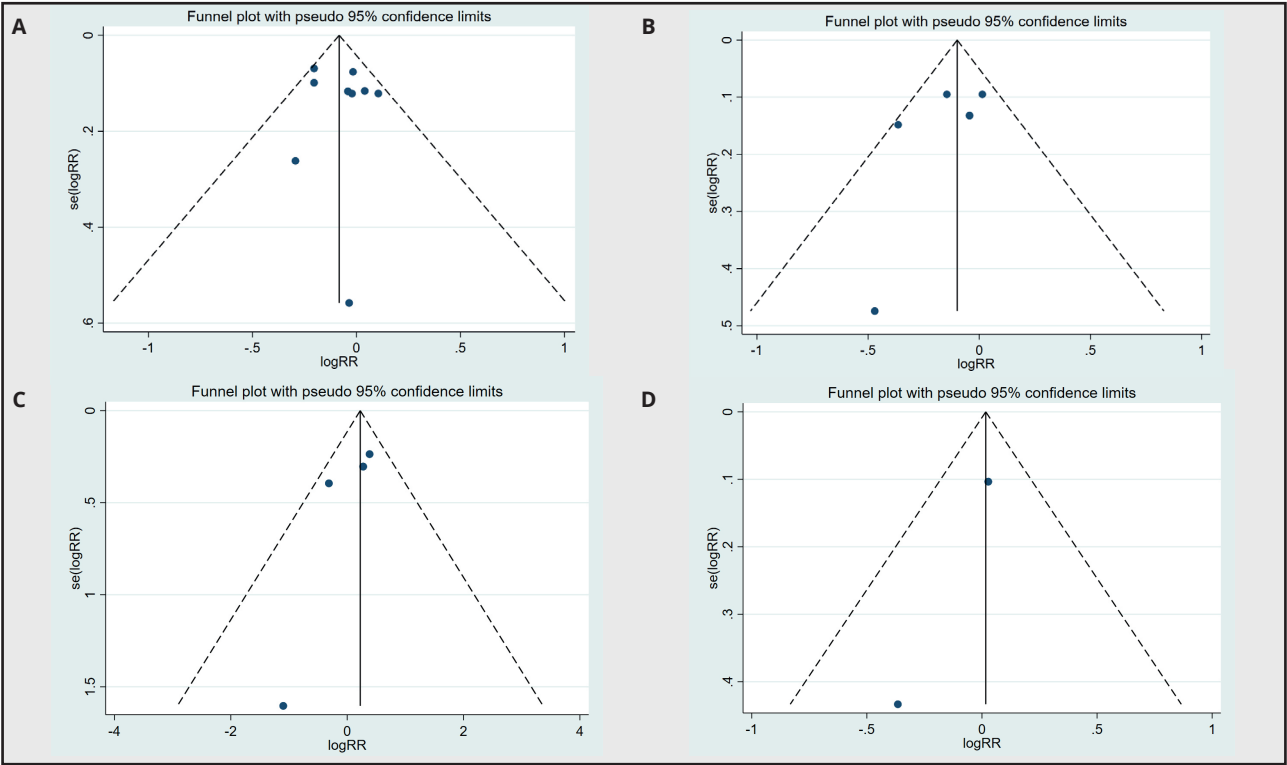


Figure 7. A. Funnel plot of stroke between n-3 PUFAs and placebo. B. Funnel plot of ischemic stroke between n-3 PUFAs and placebo. C. Funnel plot of hemorrhagic stroke between n-3 PUFAs and placebo. D. Funnel plot of TIA between n-3 PUFAs and placebo.

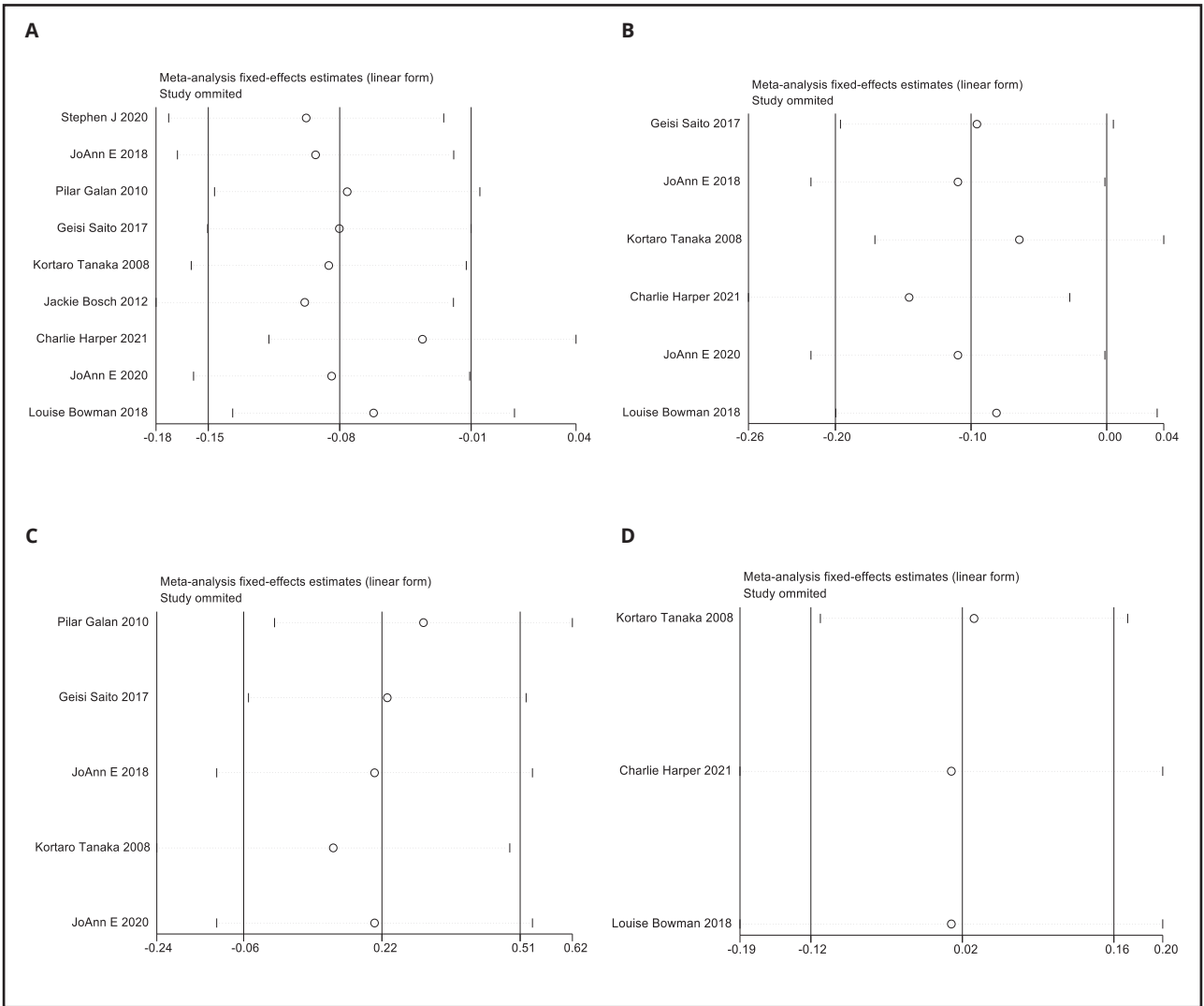


Figure 8. A. Sensitivity analysis of stroke between n-3 PUFAs and placebo. B. Sensitivity analysis of ischemic stroke between n-3 PUFAs and placebo. C. Sensitivity analysis of hemorrhagic stroke between n-3 PUFAs and placebo. D. Sensitivity analysis of TIA between n-3 PUFAs and placebo.

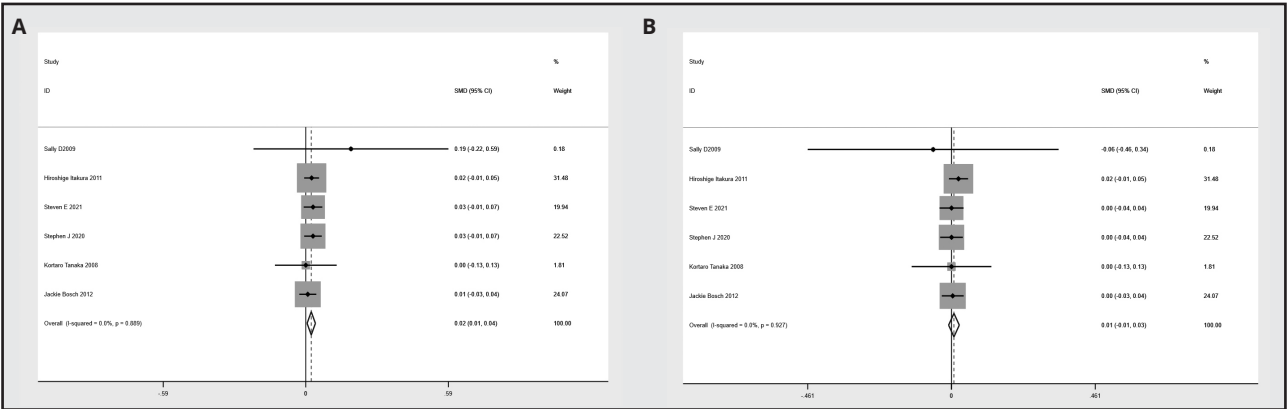


Figure 9. A. Forest plot of the difference in LDL between n-3 PUFAs and placebo. B. Forest plot of the difference in HDL between n-3 PUFAs and placebo.

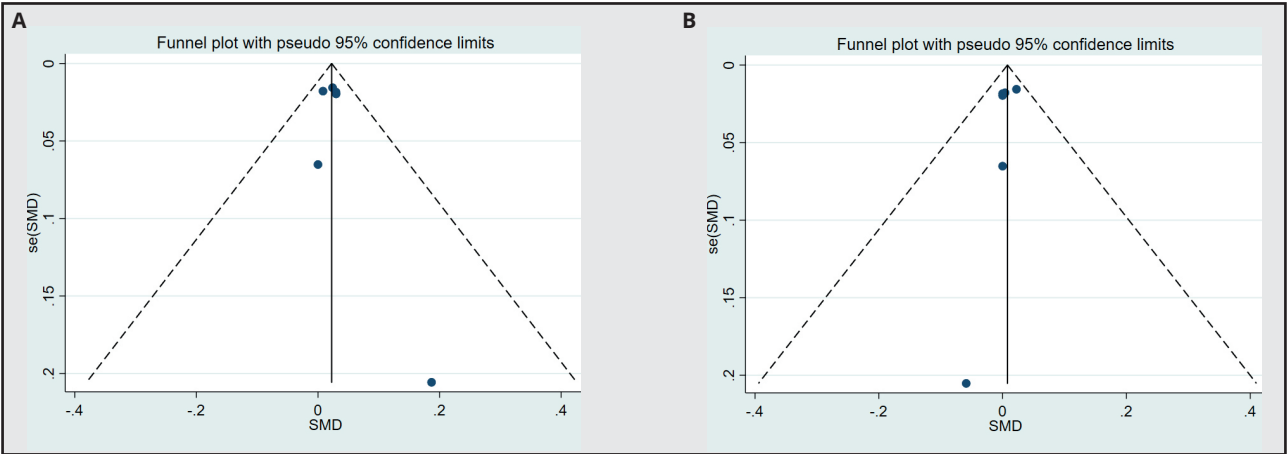


Figure 10.
A. Funnel plot of LDL between n-3 PUFAs and placebo. B. Funnel plot of HDL between n-3 PUFAs and placebo.

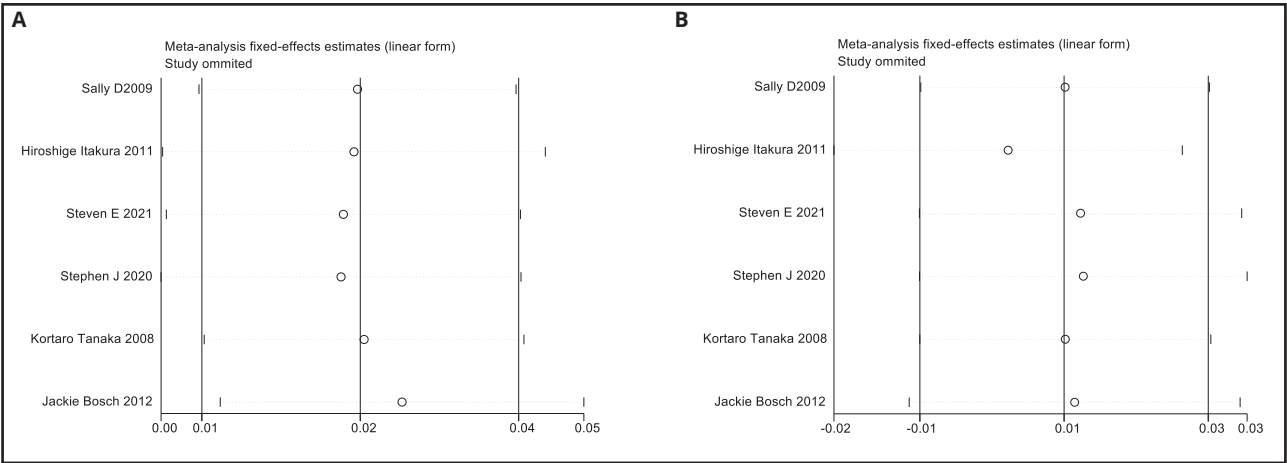


Figure 11.
A. Sensitivity analysis of LDL between n-3 PUFAs and placebo. B. Sensitivity analysis of HDL between n-3 PUFAs and placebo.

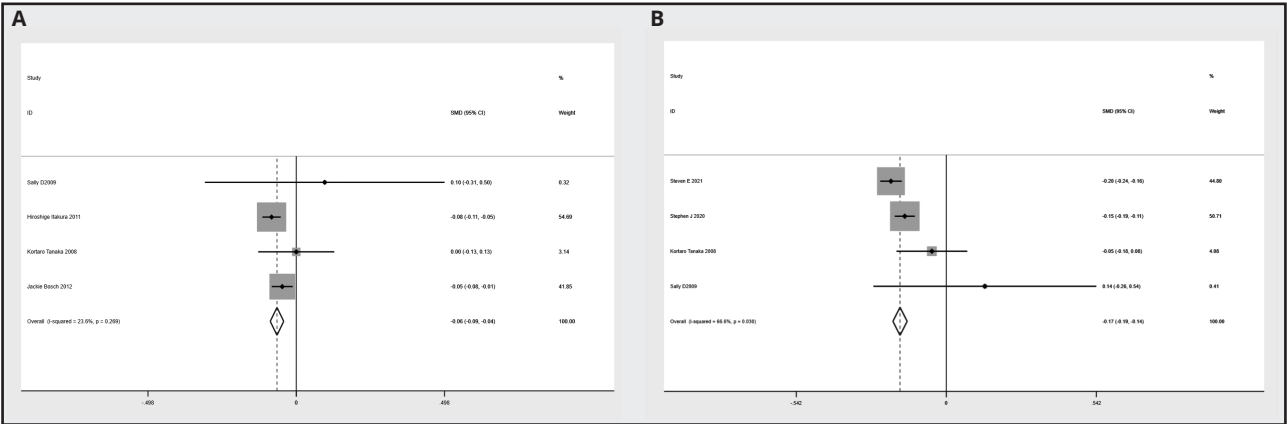
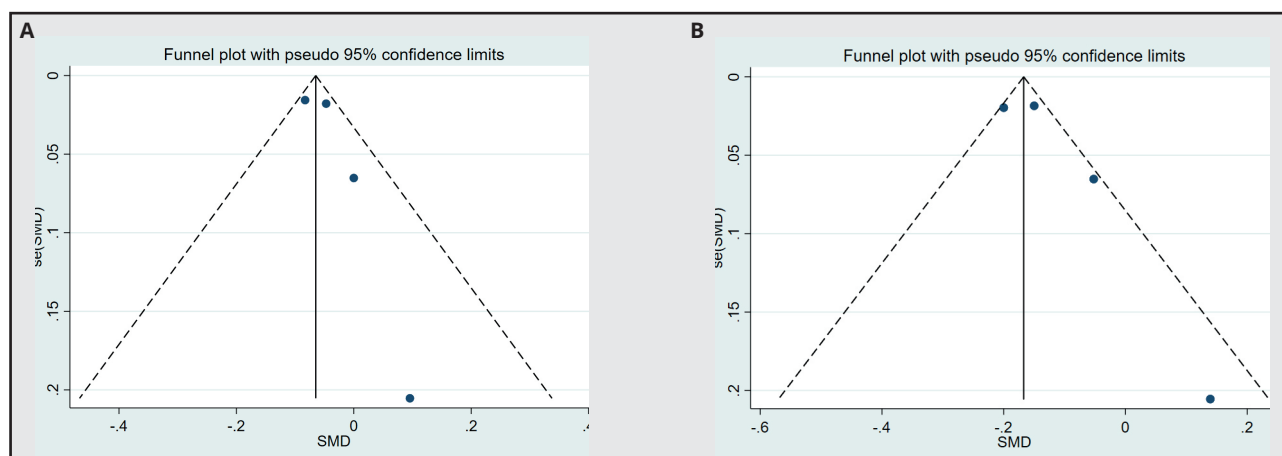
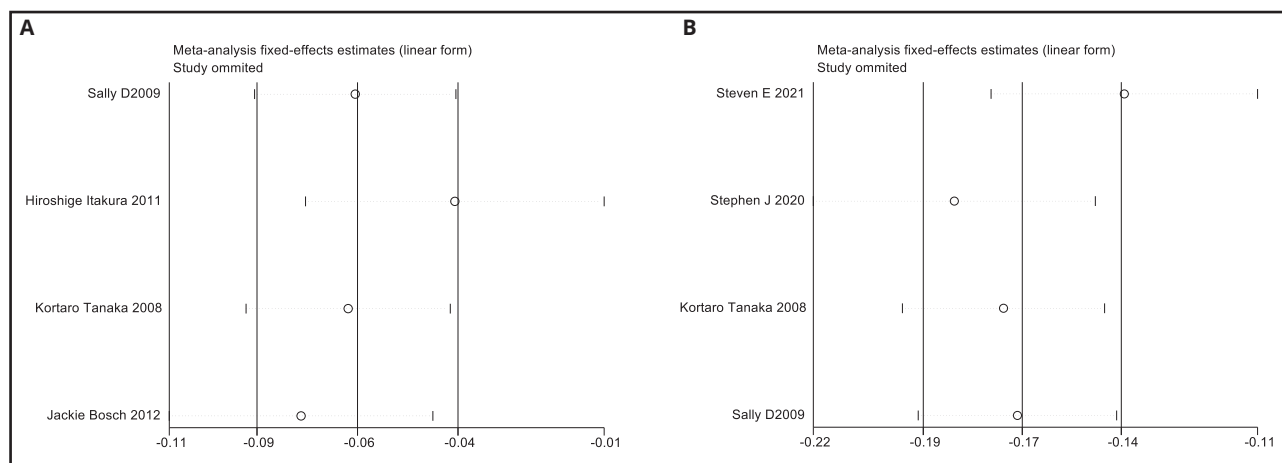


Figure 12.
A. Forest plot of the difference in TG between n-3 PUFAs and placebo. B. Forest plot of the difference in TC between n-3 PUFAs and placebo.

**Figure 13.**

A. Funnel plot of TG between n-3 PUFAs and placebo. B. Funnel plot of TC between n-3 PUFAs and placebo.

**Figure 14.**

A. Sensitivity analysis of TG between n-3 PUFAs and placebo. B. Sensitivity analysis of TC between n-3 PUFAs and placebo.

The treatment of stroke patients with n-3 PUFAs does not seem to reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular accidents. In addition, in 2 RCTs the incidence of cerebrovascular accidents in the n-3 PUFA group was significantly different from that in the placebo group, and in the other 7 RCTs, the number of cerebrovascular accidents in the n-3 PUFA group was not significantly improved.

n-3 PUFAs act on hepatocytes, increase the activity of protein enzymes, promote the clearance of very low-density lipoprotein in surrounding tissues, and reduce the levels of triglycerides, cholesterol and low-density lipoproteins in the serum. The lipid data revealed a significant improvement in TC and TG levels, which is consistent with a recent meta-analysis (41). Surprisingly, n-3 PUFAs did not exert a significant beneficial effect on LDL or HDL levels. Statins exert both synergistic and antagonistic effects with n-3 PUFAs (42), and it is unclear whether these effects are related to statin-based therapy in some studies.

In general, there is a certain degree of heterogeneity in this study (TG and TC levels showed moderate heterogeneity), and this heterogeneity is considered to be related to the different dietary habits of people in different regions, the amount of n-3 used for supplementation, and the age and sex of the patients.

In recent years, the physiological activity of n-3 PUFAs has been a research hotspot in the fields of food and medicine, and n-3 PUFAs have been proven to have positive effects on the prevention and treatment of diabetes, and of cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as to exert anticancer, anti-inflammatory, and hypolipidemic effects (7,8,43-44). N-3 PUFAs also improve neurological impairment after stroke, especially in some malnourished patients (19,26). There is increasing evidence that ceramides are closely related to atherosclerosis (45-46), and n-3 PUFAs can reduce plasma ceramide levels to reduce the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular accidents

(47–49). N-3 PUFAs can reduce the volume of cerebral infarction to a certain extent by regulating the activity of antioxidant enzymes (50). N-3 PUFAs inhibit brain cell inflammatory mechanisms by increasing the expression of Nrf2 and HO-1 (51), resulting in neuroprotection. Oral n-3 PUFA supplementation not only improves hemorrhagic stroke outcomes (52) but also reduces the risk of complications (53). The optimal dose of n-3 is still controversial, and patients with atrial fibrillation do not benefit from high doses of n-3 PUFAs (38), so the lowest dose of n-3 PUFAs should be used to achieve maximum efficacy.

LIMITATIONS

There are still some limitations:

- The number of studies included in this study was small, and the quality of the literature was not high.
- The amount of n-3 used for supplementation in each study was not unified, and there were different treatment times.
- At present, there are few studies on the treatment of stroke with n-3 PUFAs in various countries, so the results cannot be further meta-analyzed and further verified.

CONCLUSIONS

Current evidence suggests that supplementation with n-3 PUFAs can reduce cardiovascular and cerebrovascular disease-related death and reduce TC and TG levels, but it cannot prevent the occurrence of cerebrovascular accidents or improve LDL or HDL levels. We look forward to future randomized controlled trials with higher quality, larger populations, and longer follow-up times to overcome the shortcomings of this study.

REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
2. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology* 2020;54(2):171–9. DOI: 10.1159/000506396
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141(9):e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
5. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018;2018:3238165. DOI: 10.1155/2018/3238165
6. Innes JK, Calder PC. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):532. DOI: 10.3390/ijms19020532
7. Carracedo M, Artiach G, Arnardottir H, Bäck M. The resolution of inflammation through omega-3 fatty acids in atherosclerosis, intimal hyperplasia, and vascular calcification. *Semin Immunopathol* 2019;41(6):757–66. DOI: 10.1007/s00281-019-00767-y
8. Araujo P, Belghit I, Aarsæther N, Espe M, Lucena E, Holen E. The Effect of Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids on the Production of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Metabolites by Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Nutrients* 2019;11(5):966. DOI: 10.3390/nu11050966
9. Davidson MH. Omega-3 fatty acids: new insights into the pharmacology and biology of docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(6):467–74. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000019
10. Tietge UJ. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(1):94–5. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000051
11. Yuan F, Wang H, Tian Y, Li Q, He L, Li N, et al. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: a transcriptomic study. *Lipids Health Dis* 2016;15:20. DOI: 10.1186/s12944-016-0190-y
12. Xiao HB, Liang L, Luo ZF, Sun ZL. Paeoniflorin regulates GALNT2-ANGPTL3-LPL pathway to attenuate dyslipidemia in mice. *Eur J Pharmacol* 2018;836:122–8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.006
13. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):149. DOI: 10.1186/s12944-017-0541-3
14. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015;313(16):1657–65. DOI: 10.1001/jama.2015.3656
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
16. Poppitt SD, Howe CA, Lithander FE, Silvers KM, Lin RB, Croft J, et al. Effects of moderate-dose omega-3 fish oil on cardiovascular risk factors and mood after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2009;40(11):3485–92. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555136
17. Saito G, Zapata R, Rivera R, Zambrano H, Rojas D, Acevedo H, et al. Long-chain omega-3 fatty acids in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized pilot trial of pharmacotherapy. *Surg Neurol Int* 2017;8:304. DOI: 10.4103/sni.sni_266_17
18. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(22):2268–80. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
19. Garbagnati F, Cairella G, De Martino A, Multari M, Scognamiglio U, Venturiero V, et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in poststroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(4):375–83. DOI: 10.1159/000207441
20. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2011;18(2):99–107. DOI: 10.5551/jat.5876
21. Foroughnia F, Jamshidi E, Javanmardi H, Safari A, Borhani-Haghighi A. Effectiveness and safety of omega-3 fatty acids for the prevention of ischemic complications following carotid artery stenting: An early terminated pilot study. *Iran J Neurol* 2018;17(1):11–7.
22. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1725–32. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29121
23. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368(19):1800–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1205409
24. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJP, Ridker PM, et al. Association Between Achieved γ -3 Fatty Acid Levels and Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6(8):1–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1157
25. Rist PM, Buring JE, Cook NR, Manson JE, Rexrode KM. Effect of vitamin D and/or omega-3 fatty acid supplementation on stroke outcomes: A randomized trial. *Eur J Neurol* 2021;28(3):809–15. DOI: 10.1111/ene.14623
26. Brouwer IA, Geleijnse JM, Klaassen VM, Smit LA, Giltay EJ, de Goede J, et al. Effect of alpha linolenic acid supplementation on serum prostate specific antigen (PSA): results from the alpha omega trial. *PLoS One* 2013;8(12):e81519.

- DOI: 10.1371/journal.pone.0081519
27. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(1):23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
 28. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273. DOI: 10.1136/bmj.c6273
 29. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39(7):2052-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.509455
 30. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):309-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859
 31. Harper C, Mafham M, Herrington W, Staplin N, Stevens W, Wallendszus K, et al. Comparison of the Accuracy and Completeness of Records of Serious Vascular Events in Routinely Collected Data vs Clinical Trial-Adjudicated Direct Follow-up Data in the UK: Secondary Analysis of the ASCEND Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(12):e2139748. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2021.39748
 32. Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, Lee IM, Mora S, Albert CM, et al. Vitamin D, Marine n-3 Fatty Acids, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Current Evidence. *Circ Res* 2020;126(1):112-28. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.314541
 33. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1540-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
 34. Alvarez Campano CG, Macleod MJ, Aucott L, Thies F. Marine-derived n-3 fatty acids therapy for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;6(6):CD012815. DOI: 10.1002/14651858.CD012815.pub3
 35. Nishizaki Y, Daida H. Optimal Dose of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Cardiovascular Event Prevention. *Circ Rep* 2020;2(4):260-4. DOI: 10.1253/circrep.CR-20-0012
 36. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
 37. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
 38. Cai M, Zhang W, Weng Z, Stetler RA, Jiang X, Shi Y, et al. Promoting Neurovascular Recovery in Aged Mice after Ischemic Stroke - Prophylactic Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Aging Dis* 2017;8(5):531-45. DOI: 10.14336/AD.2017.0520
 39. Jiang X, Pu H, Hu X, Wei Z, Hong D, Zhang W, et al. A Post-stroke Therapeutic Regimen with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids that Promotes White Matter Integrity and Beneficial Microglial Responses after Cerebral Ischemia. *Transl Stroke Res* 2016;7(6):548-61. DOI: 10.1007/s12975-016-0502-6
 40. Lalancette-Hébert M, Julien C, Cordeau P, Bohacek I, Weng YC, Calon F, et al. Accumulation of dietary docosahexaenoic acid in the brain attenuates acute immune response and development of postischemic neuronal damage. *Stroke* 2011;42(10):2903-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.620856
 41. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12(9):2769. DOI: 10.3390/nu12092769
 42. Bird JK, Calder PC, Eggersdorfer M. The Role of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins. *Nutrients* 2018;10(6):775. DOI: 10.3390/nu10060775
 43. Deyama S, Ishikawa Y, Yoshikawa K, Shimoda K, Ide S, Satoh M, et al. Resolvin D1 and D2 Reverse Lipopolysaccharide-Induced Depression-Like Behaviors Through the mTORC1 Signaling Pathway. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20(7):575-84. DOI: 10.1093/ijnp/pyx023
 44. Tani S, Matsuo R, Matsumoto N. A longitudinal study of the association of the eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio derived from fish consumption with the serum lipid levels: a pilot study. *Heart Vessels* 2019;34(1):189-96. DOI: 10.1007/s00380-018-1226-1
 45. Tarasov K, Ekroos K, Suoniemi M, Kauhanen D, Sylvänne T, Hurme R, et al. Molecular lipids identify cardiovascular risk and are efficiently lowered by simvastatin and PCSK9 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):E45-52. DOI: 10.1210/jc.2013-2559
 46. Wang DD, Toledo E, Hruby A, Rosner BA, Willett WC, Sun Q, et al. Plasma Ceramides, Mediterranean Diet, and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial (Prevención con Dieta Mediterránea). *Circulation* 2017;135(21):2028-40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024261
 47. Midtbø LK, Borkowska AG, Bernhard A, Rønnevik AK, Lock EJ, Fitzgerald ML, et al. Intake of farmed Atlantic salmon fed soybean oil increases hepatic levels of arachidonic acid-derived oxylipins and ceramides in mice. *J Nutr Biochem* 2015;26(6):585-95. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.12.005
 48. Taitavall N, Ras R, Mariné S, Romeu M, Giral M, Méndez L, et al. Protective effects of fish oil on pre-diabetes: a lipidomic analysis of liver ceramides in rats. *Food Funct* 2016;7(9):3981-8. DOI: 10.1039/c6fo00589f
 49. Skorge J, Hilvo M, Vihervaara T, Burri L, Bohov P, Tillander V, et al. Fish oil and krill oil differentially modify the liver and brain lipidome when fed to mice. *Lipids Health Dis* 2015;14:88. DOI: 10.1186/s12944-015-0086-2
 50. Shirley R, Ord EN, Work LM. Oxidative Stress and the Use of Antioxidants in Stroke. *Antioxidants (Basel)* 2014;3(3):472-501. DOI: 10.3390/antiox3030472
 51. Xue B, Yang Z, Wang X, Shi H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids antagonize macrophage inflammation via activation of AMPK/SIRT1 pathway. *PLoS One* 2012;7(10):e45990. DOI: 10.1371/journal.pone.0045990
 52. Yoneda H, Shirao S, Kurokawa T, Fujisawa H, Kato S, Suzuki M. Does eicosapentaenoic acid (EPA) inhibit cerebral vasospasm in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurol Scand* 2008;118(1):54-9. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00983.x
 53. Yoneda H, Shirao S, Nakagawara J, Ogasawara K, Tominaga T, Suzuki M. A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study. *World Neurosurg* 2014;81(2):309-15. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.09.020



Nutrición Hospitalaria



Grupo de Trabajo SENPE

Nutrición en cuidados paliativos: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE

Nutrition in palliative care: guidelines from the Working Group on Bioethics, Spanish Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SENPE)

María Dolores del Olmo García¹, José Manuel Moreno Villares², Julia Álvarez Hernández³, Isabel Ferrero López⁴, Irene Bretón Lesmes⁵, Nuria Virgili Casas⁶, Rosana Ashbaugh Enguñados³, Francisca Margarita Lozano Fuster⁷, Carmina Wanden-Berghe⁸, Juan Antonio Irlés Rocamora⁹, Juan Bautista Molina Soria¹⁰, Juan Carlos Montejo González¹¹, Ana Cantón Blanco¹²; miembros del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE (Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo)

¹Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés. Madrid. ²Clínica Universidad de Navarra. Madrid. ³Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ⁴Hospital Pare Jofré. Valencia. ⁵Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁶Hospital Universitario Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ⁷Hospital General de Palma (HU Son Espases). Palma. ⁸Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. ⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla. ¹⁰Hospital Universitario San Agustín. Linares, Jaén. ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ¹²Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Santiago, A Coruña

Resumen

Los cuidados paliativos proporcionan una atención integral que tiene en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales del paciente con enfermedad terminal y su entorno familiar. El tratamiento nutricional debe formar parte activa de los equipos de cuidados paliativos. La necesidad de iniciar o no un tratamiento nutricional sigue siendo, desde hace décadas, uno de los principales problemas éticos a los que se enfrentan los profesionales dedicados a la nutrición clínica. El origen de tal controversia radica, fundamentalmente, en cómo se consideran la nutrición y la hidratación: cuidado/soporte o tratamiento médico.

Los objetivos fundamentales del tratamiento nutricional en los pacientes en cuidados paliativos deben ser otros: la mejoría de la calidad de vida, de la supervivencia o de ambas. La decisión de indicar o no el tratamiento nutricional en cuidados paliativos debe tomarse tras considerar el pronóstico, la calidad de vida y la relación "riesgo/beneficio". En relación a la alimentación por vía oral (con o sin suplementos orales), prevalece la idea de la "alimentación de confort", que se basa en intentos de alimentación oral hasta que se produzcan la incomodidad y/o el rechazo del paciente. No existen evidencias que justifiquen el uso de nutrientes específicos, aunque desde hace años se señala la posibilidad de lograr beneficios cuando se utilizan ácidos grasos omega-3 en los pacientes con cáncer. En cuanto al tratamiento nutricional (enteral o parenteral), en ausencia de evidencia, las decisiones sobre si iniciar una nutrición artificial en un paciente paliativo deben tomarse teniendo en cuenta los deseos y creencias del paciente y sus familiares, y basarse en el consenso del equipo interdisciplinar sobre los objetivos que se persiguen al iniciarla.

Palabras clave:

Nutrición artificial.
Directrices anticipadas.
Agonía. Soporte nutricional.
Enfermedad terminal.

Recibido: 31/05/2022 • Aceptado: 06/06/2022

Agradecimientos: agradecemos al Dr Álvaro Gándara, presidente de SECPAL, la revisión del texto y sus comentarios.

Conflictos de intereses: los autores no tienen ninguno que declarar.

Del Olmo García MD, Moreno Villares JM, Álvarez Hernández J, Ferrero López I, Bretón Lesmes I, Virgili Casas N, Ashbaugh Enguñados R, Lozano Fuster FM, Wanden-Berghe C, Irlés Rocamora JA, Molina Soria JB, Montejo González JC, Cantón Blanco A; miembros del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE (Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo). Nutrición en cuidados paliativos: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE. Nutr Hosp 2022;39(4):936-944

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04268>

Correspondencia:

Ana Cantón Blanco. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Rúa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela, A Coruña
e-mail: ana.canton.blanco@sergas.es

Abstract

Palliative care provides a holistic approach and care for patients with a terminal illness and their families. In palliative care physical complaints as well as emotional, social and spiritual aspects are considered. Nutritional care should be also considered within palliative support. For those working in the nutritional support field, to withhold or withdraw nutritional support may be an ethical dilemma in this scenario. The controversy starts when considering nutrition and hydration as basic care or a treatment.

The goals of nutrition support in palliative care patients differ from common ones, aiming to improve quality of life, survival or both. The decision should be based on a consideration of prognosis (length of survival), quality of life, and risks-benefits ratio. Regarding oral nutrition (with or without oral supplements) the idea prevails of "comfort feeding", based on providing oral feeding till discomfort or avoidance develop. There is no evidence on the benefit of specific nutrients, despite the fact that omega-3 FAs may have some positive effects in patients with cancer. Regarding nutritional support (enteral or parenteral), no scientific evidence is present, so the decision needs to be agreed according to the desires and beliefs of the patient and their family, and based on a consensus with the interdisciplinary team on the aims of this support.

Keywords:

Artificial nutrition. Advance medical directives. Agony. Nutritional support. Terminal illness.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud *"los cuidados paliativos constituyen un planteamiento que mejora la calidad de vida de los pacientes (adultos y niños) y sus allegados cuando afrontan problemas inherentes a una enfermedad potencialmente mortal. Previenen y alivian el sufrimiento a través de la identificación temprana, la evaluación y el tratamiento correctos del dolor y otros problemas, sean estos de orden físico, psicosocial o espiritual"*. Se trata de un modelo de cuidados de salud distinto de los modelos clásicos de atención a la enfermedad, con sus propios métodos estructurados de evaluación y objetivos de cuidado específicos (1,2).

Los cuidados paliativos se ocupan del manejo global de los pacientes con enfermedades avanzadas de mal pronóstico aunque la muerte no parezca cercana. Para considerar una enfermedad como terminal deben concurrir una serie de características (2):

1. Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
2. Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico.
3. Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, multifactoriales y cambiantes.
4. Gran impacto emocional en el paciente, la familia y el equipo terapéutico (relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte).
5. Pronóstico de vida limitado.

Según la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (2), es mejor hablar de *situaciones clínicas al final de la vida*, considerando a la enfermedad terminal como aquella situación que se encuentra entre la enfermedad incurable avanzada y la situación de agonía (3). Las diferencias entre cada uno de los términos se fundamentan principalmente en la respuesta a los tratamientos específicos y al pronóstico vital: la *enfermedad incurable avanzada* tiene una respuesta variable al tratamiento específico y evolucionará hacia la muerte a medio plazo; la *enfermedad terminal* presenta una respuesta al tratamiento muy escasa o nula y un pronóstico limitado a semanas o meses; la *situación de agonía* puede definirse como la fase final de la enfermedad terminal que precede en horas o días a la muerte y se caracteriza por un con-

junto de signos y síntomas que representan un deterioro clínico intenso, progresivo e irreversible (2,3).

Es frecuente que los conceptos de "enfermedad terminal" y "cáncer avanzado" se confundan entre sí. De hecho, la mayoría de los pacientes incluidos en las unidades de cuidados paliativos están diagnosticados de cáncer avanzado (3). Sin embargo, son muchas las enfermedades o situaciones que, en su evolución, pueden llegar a considerarse como terminales y a abordarse desde la perspectiva de los cuidados paliativos (3,4). Las enfermedades neurológicas degenerativas y el fallo orgánico (respiratorio, cardíaco, hepático...), por ejemplo, cumplen estas características en mayor o menor medida. En publicaciones previas, este Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE estableció las recomendaciones del tratamiento nutricional en la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia (5,6). Cuando la enfermedad avanza es cuando el papel de los cuidados paliativos va adquiriendo mayor relevancia. Existen diferentes consensos y escalas que pretenden facilitar a los clínicos no expertos en cuidados paliativos la identificación de los pacientes candidatos a este tipo de cuidados (3,7).

Es importante recordar que los tratamientos curativo y paliativo no son excluyentes. Al contrario, el equilibrio entre uno y otro depende de la evolución de la enfermedad y de la respuesta del paciente al tratamiento, interrelacionándose desde fases muy tempranas y a lo largo del curso clínico de la enfermedad (8). Una vez agotadas de forma razonable las posibilidades de los tratamientos específicos, los objetivos terapéuticos deben desplazarse hacia los objetivos de la medicina paliativa, es decir, hacia el confort y bienestar del paciente. Sin embargo, durante los cuidados paliativos puede ser necesario recurrir a determinados tratamientos específicos. Tal es el caso de la radioterapia en las metástasis óseas, la quimioterapia paliativa o la cirugía derivativa gástrica (Fig. 1).

¿Y el tratamiento nutricional, la denominada nutrición artificial (NA), enteral o parenteral? ¿Se trata de un tratamiento o de un soporte? ¿En qué situaciones puede considerarse indicada en la enfermedad terminal? A lo largo de la presente revisión intentaremos aclarar estas cuestiones con el objetivo de ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre el inicio/la retirada del tratamiento nutricional en los pacientes mayores de edad. La hidratación del enfermo terminal se abordará en otro documento.

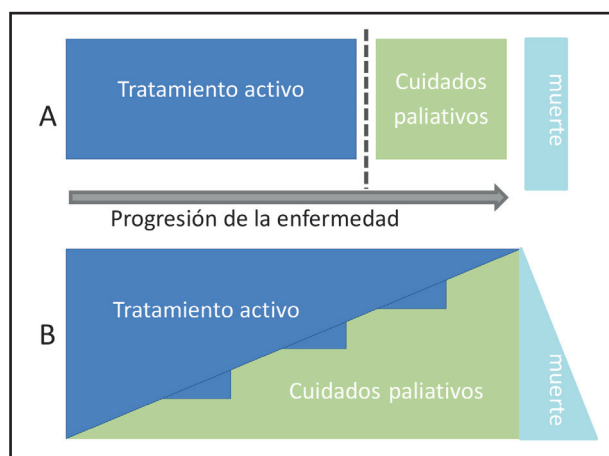


Figura 1.

Modelos de atención y cuidados. A: modelo dicotómico. B: modelo integrado (modificado de Okon TR, Christensen A. Overview of comprehensive patient assessment in palliative care. En: Uptodate. Arnold RM, Givens J, editors, 2021 [acceso noviembre 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>).

ASPECTOS NUTRICIONALES

El apetito, la capacidad de comer y el mantenimiento del peso se consideran en nuestro medio símbolos inequívocos de salud. La enfermedad terminal afecta siempre, en mayor o menor medida, a alguno de estos aspectos. Síntomas como la anorexia, la náuseas, los vómitos, la diarrea o el estreñimiento se encuentran entre los más reportados en la enfermedad terminal (7) y se recogen en todas las escalas, cuestionarios y programas de evaluación integral en cuidados paliativos. Es fácil inferir que cualquiera de estos síntomas produce un fuerte impacto sobre la alimentación y/o el estado nutricional (9) (Tabla I).

Tabla I. Síntomas con impacto nutricional

Anorexia
Náuseas
Vómitos
Disgeusia
Odinofagia
Disfagia
Estomatitis/mucositis
Estreñimiento
Diarrea
Ansiedad
Depresión

Sabemos que la desnutrición es uno de los factores pronósticos de morbilidad y mortalidad más importantes y que parámetros nutricionales como la albúmina se consideran indicadores fiables de supervivencia. En la enfermedad terminal, las prevalencias de la desnutrición varían entre el 50 y el 75 % (2), y en algunas publicaciones se acepta que hasta el 20 % de la mortalidad de los pacientes con cáncer terminal es consecuencia directa de la desnutrición (9,10).

A pesar de la alta prevalencia de la desnutrición y de sus consecuencias, la necesidad de iniciar o no un tratamiento nutricional sigue siendo, desde hace décadas, uno de los principales problemas éticos a los que se enfrentan los profesionales dedicados a la nutrición clínica (11). El origen de tal controversia radica, fundamentalmente, en cómo se consideran la nutrición y la hidratación: cuidado/soporte o tratamiento médico. En el primer caso, si se considera que son cuidados, deberían formar parte de los planes básicos de manejo de todo enfermo terminal. En el segundo, como cualquier intervención terapéutica, requieren indicaciones, objetivos terapéuticos, contraindicaciones y consentimiento. Para la gran mayoría de las sociedades médicas de cuidados paliativos y de nutrición, la nutrición y la hidratación por vía parenteral o enteral deben considerarse tratamientos específicos (2,9,12). De hecho, en las publicaciones sobre la enfermedad terminal, el término “soporte” ha desaparecido y se ha sustituido por “tratamiento nutricional”, “nutrición artificial” (NA) o “nutrición asistida”, que reflejan de forma más precisa el hecho de que se trata de un tratamiento médico y no de un cuidado.

OBJETIVOS NUTRICIONALES

Desde un punto de vista genérico, el objetivo principal de la NA es tratar o prevenir la desnutrición, recuperando un estado nutricional correcto en aquellos pacientes que no son capaces de hacerlo con una alimentación normal. En segundo término, en algunas patologías, el tratamiento nutricional pretende actuar sobre el pronóstico o la evolución de la propia enfermedad.

En los pacientes con enfermedades terminales, ninguno de estos dos objetivos debe ser prioritario ya que el tratamiento nutricional no es capaz de revertir la caquexia (ni la tumoral ni la asociada a fallo orgánico crónico) (13,14) y tampoco en muchos casos asegura el mantenimiento del estado nutricional, ni modifica el pronóstico de la enfermedad (9). En consecuencia, los objetivos fundamentales del tratamiento nutricional en los pacientes en cuidados paliativos deben ser otros: la mejora de la calidad de vida, de la supervivencia o de ambas (2,9,12,15-17).

MANEJO NUTRICIONAL

Dentro del manejo integral del paciente terminal es imprescindible tratar con él o ella y sus familiares aspectos referidos a la alimentación y nutrición. Precocemente y de forma pausada, sincera y realista, en el seno del equipo inter/multidisciplinar debemos analizar y comentar las posibles consecuencias de la evo-

lución de la enfermedad sobre su alimentación y su estado nutricional. Se recomienda realizar cribados nutricionales periódicos y sobre todo vigilar la posible aparición de síntomas con impacto nutricional (Tabla I) para tratarlos adecuadamente (9). En algunos casos debe solicitarse una valoración quirúrgica o endoscópica por la posibilidad de realizar técnicas paliativas que recuperen la capacidad de alimentarse por vía oral, accesos gastrointestinales o cirugías derivativas (18).

Si el paciente es capaz de mantener la ingesta oral, las decisiones son menos complejas, incluso en el caso de que necesitemos proponer o prescribir una nutrición enteral (NE) por vía oral. Tampoco parecen existir dudas en la situación de agonía, aceptándose de forma general que la hidratación o la NA no mejoran el estado de los enfermos agónicos e incluso pueden empeorarlo (14). En esta fase reforzaremos el concepto de que la disminución o ausencia de la ingesta es consecuencia y no causa de la situación.

Cuando el paciente no puede utilizar la vía oral es cuando surgen los problemas de manejo y los dilemas éticos. La decisión sobre la indicación del tratamiento nutricional en cuidados paliativos debe tomarse tras considerar el pronóstico, la calidad de vida y la relación "riesgo/beneficio". En los últimos años se están realizando grandes esfuerzos para describir con claridad las trayectorias del final de la vida en muchas patologías (19,20). La escala de Karnofsky (KPS), validada inicialmente para el paciente oncológico, puede usarse también como herramienta para valorar la capacidad funcional del paciente anciano y en la enfermedad neurológica degenerativa (Tabla II). Es importante recordar que la propia desnutrición y sus síntomas pueden interferir en el resultado de la KPS, por lo que antes de rechazar el inicio del tratamiento nutricional es necesario valorar cuidadosamente las consecuencias de la desnutrición sobre el estado funcional (10). En la tabla III se muestran los factores que influyen en la decisión de iniciar un tratamiento nutricional en pacientes con cáncer terminal (9). La mayoría son aplicables a los otros tipos de pacientes en cuidados paliativos.

Para intentar simplificar el proceso de decisión, y teniendo en cuenta que los objetivos del tratamiento nutricional en cuidados paliativos son, como decíamos anteriormente, la calidad de vida y la supervivencia, proponemos tres cuestiones fundamentales:

1. ¿El paciente moriría antes de lo previsto como consecuencia de la desnutrición, en caso de no iniciar el tratamiento nutricional? Es decir, ¿el tratamiento nutricional evitaría una muerte que podríamos llamar "prematura"? De la experiencia en situaciones imposibles de reproducir en la clínica, como la huelga de hambre de presos del IRA en cárceles británicas, se puede afirmar que una persona joven y sana muere por inanición en un plazo máximo de 73 días, inferior si existe alguna morbilidad asociada (30-60 días) (9,21).
2. ¿Cómo interferiría en la calidad de vida del paciente el tratamiento nutricional?
3. ¿Son asumibles los efectos secundarios, las complicaciones, las cargas y los costes del tratamiento? Es decir, ¿existe una relación positiva entre el beneficio y el riesgo?

Tabla II. Escala de Karnofsky: valoración de la capacidad funcional (KPS: Karnofsky Performance Scale)

100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales pero con signos y síntomas de enfermedad leves
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50 % del día
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50 % del día
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo
10	Moribundo

Tabla III. Factores determinantes en la decisión sobre el inicio de un tratamiento nutricional en el cáncer avanzado

Pronóstico estimado
Estado nutricional
Capacidad de ingesta oral
Existencia de síntomas con impacto nutricional
Inflamación sistémica
Estadaje tumoral
Capacidad funcional
Comorbilidad
Preferencias del paciente
Funcionamiento del tracto gastrointestinal
"Logística" (capacidad de administrar un tratamiento nutricional)

Modificado de Alderman y cols., 2021.

Desde una aproximación académica podemos diferenciar tres escenarios que en la práctica clínica, sin embargo, suelen entrelazarse y alternarse entre sí.

PACIENTE QUE ES CAPAZ DE MANTENER SU INGESTA ORAL

La primera fase de cualquier tratamiento nutricional debe consistir en el consejo nutricional, y las modificaciones dietéticas suministradas, en el ideal de los escenarios, todo ello valorado por un dietista/nutricionista experto que forme parte del equipo inter/multidisciplinar de cuidados paliativos (9,10). Se deben evitar a toda costa las restricciones dietéticas de cualquier índole, incluidas aquellas que se pusieron en marcha en las fases iniciales de la enfermedad o a causa de comorbilidades, así como desaconsejar los patrones dietéticos "pseudocientíficos" que pretenden mejorar o curar la enfermedad (10).

Como norma general se recomiendan las dietas fraccionadas, promoviendo la ingesta sin horarios estrictos, de consistencia adaptada a la situación y preferencias del paciente. El gusto, los sabores, la presentación y el tamaño de las tomas son aspectos importantes. Asimismo, sería recomendable ajustar la pauta de los fármacos (procinéticos, analgésicos, etc.) en función de la ingesta y la situación clínica (10).

Es importante destacar que los profesionales que proporcionan cuidados paliativos deben ofrecer información suficiente, veraz y sensible para evitar que las comidas se conviertan en momentos de conflicto entre el paciente y su familia. Muchas veces se genera la falsa creencia de que no comer, y no la enfermedad en sí, va ser la causa de un desenlace fatal. Es fundamental evitar que el paciente se culpabilice por su falta de apetito. En este punto se debe considerar el concepto de "alimentación de confort", que se basa en intentos de alimentación oral hasta que estos produzcan incomodidad y/o el rechazo del paciente (22). Esta nueva terminología debe formar parte del lenguaje de los cuidados de enfermería y del plan de tratamiento médico nutricional en los pacientes en programas de cuidados paliativos cuando el paciente es incapaz de comer. No podemos olvidar que, para asegurar una correcta atención nutricional en estos pacientes, se deben considerar una adecuada y cariñosa comunicación oral, el contacto físico y las interacciones, como la higiene oral, con fines terapéuticos.

Aunque es necesario establecer un objetivo sobre los aportes calórico-proteicos, este debe ser realista, primando el consenso con el paciente y sus familiares, sin ejercer presiones que puedan inducir una sensación de fracaso. En caso de que el paciente no sea capaz de alcanzar su gasto energético, y tras tener en cuenta la supervivencia, la calidad de vida y los efectos secundarios, se puede proponer la utilización de suplementos nutricionales por vía oral (SNO) (9,10).

Sin embargo, la utilidad real de los SNO no está clara y en el paciente en cuidados paliativos no existe suficiente evidencia para asegurar un beneficio clínico real. En estudios realizados en pacientes con cáncer de distintas localizaciones y en distintos

estadios, los SNO parecen tener efecto sobre el mantenimiento del peso, los cambios de la composición corporal y la calidad de vida (8,23).

En ocasiones, la presión ejercida por los profesionales y/o la familia para conseguir el cumplimiento del tratamiento prescrito puede suponer una carga emocional excesiva (24). Es prioritario dejar claro que la utilización de un SNO no va a modificar el pronóstico de la enfermedad de base, y recordar que ni el mantenimiento del estado nutricional ni su recuperación son objetivos del tratamiento.

Respecto a la composición de las fórmulas de NE (SNO o NE total), tampoco disponemos de evidencias que justifiquen el uso de nutrientes específicos, aunque desde hace años se apunta la existencia de posibles beneficios cuando se utilizan ácidos grasos omega-3 en los pacientes con cáncer (8,23,25).

PACIENTE QUE NO PUEDE ALIMENTARSE POR VÍA ORAL PERO MANTIENE EL TUBO DIGESTIVO FUNCIONANTE

La necesidad de utilizar una NE por sonda en pacientes con enfermedades terminales suele ser consecuencia de una disfagia de origen neurológico u orgánico (tumores), de fístulas altas o de mucositis extensas.

En otras situaciones clínicas distintas a la enfermedad terminal, el criterio para iniciar una NE está claro: pacientes malnutridos o en riesgo de desnutrición que no pueden alcanzar sus necesidades con una alimentación oral (al menos el 60 % de sus requerimientos durante más de 1-2 semanas). También está bien definido el objetivo: mejorar el estado nutricional, el peso, la capacidad funcional y la calidad de vida (26). Incluso está claramente establecido que, si se prevé una duración de la NE superior a 4-6 semanas, se recomienda la colocación de una gastrostomía (26).

Pero en los pacientes con enfermedad terminal hay que tener en cuenta una serie de consideraciones. En primer lugar, respecto a la supervivencia: la NE está indicada cuando esta se estima superior a un mes ya que, como recordábamos anteriormente, se sabe que la inanición conduce a la muerte en un plazo de 30-70 días y, por lo tanto, el paciente no tratado podría morir por la desnutrición y no por su enfermedad. Si la supervivencia se estima inferior a 1 mes, el tratamiento con NE no está indicado (9,26,27). En segundo lugar, el tiempo para plantearse la realización de una gastrostomía también podría ser distinto: para algunos autores, el plazo debe ser superior (4-6 meses) ya que la calidad de vida y las complicaciones, según los estudios, son similares con sonda nasogástrica y gastrostomía (27). Por último, se debe recordar que el objetivo fundamental de la instauración de la NE no es la recuperación del estado nutricional ni el mantenimiento del peso, sino asegurar la supervivencia prevista para la enfermedad de base, la mejoría de la calidad de vida o ambas (9,12).

No existen hasta la fecha metaanálisis ni revisiones sistemáticas concluyentes, pero con los datos disponibles, y aplicando las tres cuestiones fundamentales, se puede decir lo que sigue:

Supervivencia

No existe suficiente evidencia para asegurar que la NE mejore la supervivencia en el cómputo global de pacientes terminales (15,27,28), aunque existen diferencias en función de la patología. Más concretamente, se puede afirmar que la NE no mejora la supervivencia en la demencia avanzada, por ejemplo, pero sí en los pacientes con determinados tipos de cáncer, como el de cabeza y cuello (27,29,30). En los estudios realizados en pacientes con cáncer terminal, la supervivencia parece determinada por su estado funcional, con diferencias significativas cuando el tratamiento nutricional lo reciben pacientes con KPS superior a 50 (15,31).

Calidad de vida

Si bien la mejora de la calidad de vida de los pacientes con NE en otras situaciones parece clara (26,32), en el paciente terminal las evidencias son insuficientes y heterogéneas (15,27,28). Con la excepción del paciente oncológico, no existen herramientas validadas para evaluar la calidad de vida ni tiempos en los que medirla. Teniendo en cuenta que la calidad de vida depende de la percepción del paciente sobre su capacidad de realizar una vida normal, la presencia de una sonda nasointestinal o de una gastrostomía, el “aparataje”, las fórmulas de NE, las posibles complicaciones, así como el aislamiento del paciente en el momento de “alimentarse”, pueden influir negativamente en la calidad de vida del paciente y su familia. No hay que olvidar que el proceso de alimentarse es más que el “simple” hecho de nutrirse y el acto de comer se asocia con una gran variedad de connotaciones sociales y emocionales (12,24,27,28).

Complicaciones

Los trabajos que evalúan las complicaciones de la NE en los pacientes terminales no encuentran diferencias con las que aparecen en otras indicaciones: alrededor del 14 % (29). Tampoco existen diferencias en lo que respecta a las complicaciones según la vía de acceso (15,27). Se ha publicado que el número de visitas a Urgencias aumenta en ambos grupos de pacientes, tanto con sonda nasointestinal como con gastrostomía, y sin diferencias entre ellos (27).

PACIENTE QUE NO PUEDE UTILIZAR SU TRACTO DIGESTIVO

El fallo intestinal en los pacientes terminales suele aparecer como consecuencia de una obstrucción (completa, parcial o intermitente) secundaria a un cáncer avanzado, pero también tras una resección quirúrgica agresiva, por problemas de motilidad, fístulas entéricas o enteritis extensa por quimio o radioterapia. La imposibilidad de utilizar el tubo digestivo es una de las indicacio-

nes genéricas de la nutrición parenteral (NP), pero en el paciente terminal surgen dificultades que pueden solventarse aplicando las tres preguntas fundamentales de las que venimos hablando.

Supervivencia

Respecto a la primera cuestión, y tal como veíamos en las secciones anteriores, el ayuno superior a 30-60 días conduce a la muerte. Por lo tanto, se valorará la indicación de la NP cuando el uso del tubo digestivo sea imposible o esté limitado en pacientes cuyo pronóstico vital sea superior a 1-3 meses (9,10,18,31). En caso de duda, sobre todo cuando se trate de pacientes jóvenes y/o con buena capacidad funcional (KPS por encima de 50) y proteína C-reactiva (PCR) menor de 10 mg/dl, se puede recomendar una prueba con NP, estableciendo claramente los objetivos del tratamiento pero también anticipando los criterios para finalizarlo (9,10,12,18,31).

Si bien estas son las recomendaciones más aceptadas, en todas las guías de práctica clínica y consensos se reconoce que no existe suficiente evidencia científica para afirmar que la NP asegure o mejore la supervivencia en los pacientes con enfermedades terminales (9,18,29). Lo cierto es que en nutrición suele ser complicado realizar estudios aleatorizados controlados y multicéntricos, y en la enfermedad terminal se añaden consideraciones éticas que lo hacen aún más complejo. En el cáncer avanzado es donde podemos encontrar un mayor número de publicaciones, revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis en los que se concluye que faltan estudios de buena calidad para poder afirmar que la NP mejore la supervivencia (15,33-35). Los resultados contradictorios de los dos estudios más recientes y, por tanto, no incluidos en los metaanálisis (30,36), tampoco ayudan a establecer conclusiones firmes.

Independientemente de estos datos, procede hablar de la necesidad y la valoración que los pacientes terminales realizan en cuanto al tiempo “extra” ganado. La NP puede permitir en aquellos con pronósticos vitales inferiores a 1-2 meses, habitualmente jóvenes con buena capacidad funcional, conseguir alcanzar un objetivo personal determinado o arreglar una situación vital importante antes de morir (12,18).

Calidad de vida

La mejora de la calidad de vida en los pacientes terminales que reciben NP tampoco está clara. Ninguno de los metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura pueden confirmar que la NP se traduzca en una mejor calidad de vida (33-35). El número de trabajos de buena calidad vuelve a ser insuficiente, utilizando distintos tipos de escalas y en distintos momentos de la enfermedad. La provisión de la NP puede, incluso, empeorar la percepción de la calidad de vida por la aparición de complicaciones, la ansiedad y la carga emocional durante los cuidados de los catéteres o al tener que utilizar dispositivos como las bombas de NP.

Complicaciones

El porcentaje de complicaciones en los pacientes con enfermedad terminal es similar al que puede verse en otro tipo de pacientes con NP domiciliaria (37). Según la literatura, hasta el 12 % desarrollan infecciones relacionadas con el catéter o son hospitalizados como consecuencia de problemas relacionados con la NP (15,29). Es fundamental que el paciente y sus familiares dispongan de suficiente información y apoyo para resolver las posibles complicaciones.

La formulación y la administración de la NP también dependen de los objetivos de supervivencia y calidad de vida. En los pacientes cuya supervivencia se estima inferior a 3-6 meses parece razonable disminuir la complejidad de la solución de NP, el material necesario y la frecuencia de administración y de recambio de las bolsas, así como reducir los controles analíticos y las visitas al hospital (18). En caso de supervivencias mayores, deben mantenerse las recomendaciones, tanto de composición como de administración y seguimiento, publicadas periódicamente por las sociedades científicas (18,37).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los cuidados paliativos no prolongan la vida y no impiden, pero tampoco aceleran, la muerte. Se trata de proporcionar una atención integral que tenga en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales del paciente y su entorno familiar. El tratamiento nutricional y sus especialistas deben formar parte activa de los equipos de cuidados paliativos (8,16,38).

Acostumbrados a utilizar en nuestra práctica clínica diaria la bibliografía europea y americana para la toma de decisiones clínicas, en lo que respecta a cuestiones éticas encontramos algunas diferencias que tienen que ver con las bases de nuestra sociedad, cultura, educación y creencias (11,16,28,38,39). Según varias encuestas realizadas en España, aunque ya hace algunos años, más de la mitad de los profesionales sanitarios que se dedican a la nutrición clínica consideran la hidratación y la nutrición enteral como cuidados, y solo la nutrición parenteral como tratamiento específico (40,41). Sería interesante repetir a

día de hoy estas encuestas y analizar si existen cambios más de 10 años después.

La premisa en la que se basa la NA en cuidados paliativos es que el tratamiento nutricional debe considerarse una terapia y, por lo tanto, someterse a las mismas "reglas" a las que sometemos a cualquier otro tratamiento: indicación, objetivo, contraindicación, relación riesgo/beneficio y resultado (12), incluida la posibilidad, basamía del Paciente 41/2002, de rechazo por parte del paciente o, en su caso, de la persona autorizada por él o ella en un testamento vital. Esto, por supuesto, no pretende "desanimar" a que la NA se utilice en cuidados paliativos. Al contrario, debe formar parte desde el inicio del proceso, acompañando, por ejemplo, al tratamiento con quimioterapia paliativa (8). En los registros de nutrición artificial domiciliaria (NAD) de los distintos países se observa un incremento en el número de pacientes terminales con cáncer avanzado que reciben NPD, suponiendo en el último Registro español NADYA el 21 % de los casos (42).

En ausencia de evidencia, las decisiones sobre si iniciar o no una NA en un paciente paliativo deben tomarse teniendo en cuenta los deseos y creencias del paciente y sus familiares, y basarse en el consenso del equipo interdisciplinar sobre los objetivos que se persiguen al iniciarla (28). Durante el proceso de atención de la enfermedad terminal, el equipo de cuidados paliativos debería promover y acompañar al paciente en la elaboración de un documento de voluntades anticipadas o instrucciones previas, adelantándose a los posibles escenarios clínicos futuros y expresando las decisiones acerca de la atención que se desea recibir, incluyendo el tratamiento nutricional. El respeto a la libertad del paciente en el tramo final de la vida, especialmente cuando se producen situaciones de falta de capacidad para tomar decisiones, es esencial. La planificación anticipada de los cuidados no solo es importante para el paciente ante un posible futuro de incapacidad, sino para ayudar y facilitar a las familias el impacto de la enfermedad.

La publicación de estas recomendaciones tiene como objetivo facilitar a los especialistas de nutrición la toma de decisiones sobre el tratamiento nutricional del paciente en cuidados paliativos. En el anexo 1 se recogen las recomendaciones más importantes, con su respaldo bibliográfico.

ANEXO 1. RESUMEN DE RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE EN CUIDADOS PALIATIVOS

PREMISA: la nutrición artificial es un tratamiento médico con indicaciones, objetivos terapéuticos, efectos secundarios y contraindicaciones establecidos. Para su inicio necesita un consentimiento obtenido tras haber realizado un proceso de información sincero	REF: 9,11,12,16,29
Indicaciones	
La decisión sobre el inicio del tratamiento nutricional en el paciente paliativo debe realizarse en el seno del equipo inter/multidisciplinar, estableciendo de forma clara los objetivos, teniendo en cuenta su riesgo y beneficio, adaptándose a las circunstancias personales y a los deseos y preferencias del paciente y la familia	9,10,12,28
Como ocurre con cualquier otra intervención terapéutica, ni el paciente ni la familia pueden exigir el inicio del tratamiento pero, por supuesto, pueden aceptarlo o rechazarlo. En caso de conflicto se recomienda obtener una segunda opinión y/o consultar a un comité de ética	9,11,12,

(Continúa en página siguiente)

ANEXO 1 (Cont.).
RESUMEN DE RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE EN CUIDADOS PALIATIVOS

Cuando se decida no iniciar o retirar el tratamiento nutricional, deben ponerse en marcha otra serie de medidas encaminadas a mejorar el confort del paciente, valorando incluso la necesidad de mantener, en caso de que sea necesaria, la hidratación artificial	9,12
Se recomienda realizar una valoración nutricional antes de iniciar el tratamiento y periódicamente en todos los pacientes en cuidados paliativos	9,10,29
Debe plantearse el tratamiento nutricional en cualquier paciente paliativo cuando no sea capaz de alcanzar su gasto energético con una dieta normal y tenga una supervivencia superior a un mes y un estado funcional aceptable	9,10
Ninguno de los síntomas con impacto nutricional (anorexia, náuseas, estreñimiento...) justifica per sé la indicación de la NA. Tampoco el estado nutricional ni la caquexia	9
Objetivos del tratamiento nutricional	
Los objetivos del tratamiento nutricional en cuidados paliativos son asegurar la supervivencia de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, o ambas cosas	9,12,16
Antes de iniciar cualquier forma de tratamiento nutricional deben discutirse con el paciente/la familia los objetivos del mismo	28,29
Recuperar el estado nutricional o el peso no son objetivos del tratamiento nutricional en cuidados paliativos	9,16
Tratamiento nutricional	
El primer paso debe consistir siempre en el manejo de los síntomas con impacto nutricional con el necesario ajuste de la medicación en dosis y horarios	9,10
Es fundamental la participación de un dietista/nutricionista experimentado. El consejo dietético es la base del tratamiento. No debe mantenerse ni iniciarse ninguna restricción o limitación dietética	9,10
Es siempre preferible la NE sobre la NP, procurando adaptar la logística en función de la supervivencia estimada	9,10,29
En los pacientes que no pueden alcanzar sus necesidades con una dieta oral adaptada a su situación se debe proponer en primer lugar la utilización de una SNO	10,12
En los pacientes que no pueden alimentarse por vía oral debe iniciarse una NE cuando la supervivencia estimada supere 1 mes	9,26,27
Plantear la realización de una gastrostomía cuando se prevé que la NE va a durar más de 4-6 meses	26,27
En pacientes con fracaso intestinal de cualquier causa debe valorarse la posibilidad de iniciar una NP cuando la supervivencia estimada supere 1 mes	9,18
Cuando existan dudas, puede realizarse una prueba de tratamiento estableciendo anticipadamente criterios claros para mantenerlo y para suspenderlo	9,12,18,29
La NAD debe adaptarse al pronóstico vital y la calidad de vida: composición de las fórmulas, logística, formas de administración, cuidados y seguimiento	18,37
Resultados	
El tratamiento nutricional no revierte la caquexia tumoral	9
No existe evidencia de que ninguna de las formas de tratamiento nutricional (SNO, NE, NP) mejore la calidad de vida ni la supervivencia en el conjunto de pacientes en cuidados paliativos	15,27,29,33
Los beneficios sí parecen existir en aquellos pacientes con cáncer avanzado que mantienen una capacidad funcional aceptable y marcadores de inflamación bajos	18,30,31 35
La supervivencia con NA (tanto NE como NP) depende del estado funcional, con diferencias significativas cuando el tratamiento nutricional lo reciben pacientes con cáncer terminal y KPS superior a 50	15,18,31,35
Una vez iniciado el tratamiento nutricional debe asegurarse un correcto seguimiento respecto a cumplimiento de los objetivos nutricionales, tolerancia, efectos secundarios, complicaciones y calidad de vida	9
En los pacientes en agonía, el tratamiento nutricional no está indicado. Debe buscarse el confort del paciente	10

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Cuidados Paliativos; [consultado el 30 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
- Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Guía de Cuidados Paliativos; [consultado el 30 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.secpal.com/guia-cuidados-paliativos-1>
- Navarro Sanz JR. Cuidados paliativos no oncológicos: enfermedad terminal y factores pronósticos. Guías Temáticas de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL); [consultado el 30 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.secpal.com>
- Hum A, Wei Yap C, Hwang Koh MY. End-stage organ disease-healthcare utilisation: Impact of palliative medicine. *BMJ Support Palliat Care* 2021;bmjspcare-2021-003288. DOI: 10.1136/bmjspcare-2021-003288
- Del Olmo García MD, Virgili Casas N, Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, Wanden-Berghe C, Avilés V, et al. Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica: resumen de recomendaciones. *Nutr Hosp* 2018;35(5):1243-51. DOI: 10.20960/nh.2162
- Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, del Olmo García MD, Virgili Casas N, Wanden-Berghe C, Avilés V, et al. Manejo nutricional en la demencia avanzada: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE. *Nutr Hosp* 2019;36(4):988-95. DOI: 10.20960/nh.02723
- Okon TR, Christensen A. Overview of comprehensive patient assessment in palliative care. In: Uptodate. Arnold RM, Givens J (Eds); 2021 [acceso noviembre 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Bozzetti F. Is there a place for nutrition in palliative care? *Support Care Cancer* 2020;28:4069-75. DOI: 10.1007/s00520-020-05505-x
- Alderman B, Allan L, Amano K, Bouleuc C, Davis M, Lyster-Flynn S, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/guidance on the use of clinically assisted nutrition in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2021;30(4):2983-92. DOI: 10.1007/s00520-021-06613-y
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelémy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40:2898-913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
- Cardenas D. Ethical issues and dilemmas in artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr* 2021;41:23-9. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.12.010
- Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr* 2016;35(3):545-56. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.006
- Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:2438-53. DOI: 10.1200/JCO.20.00611
- Shibata T, Mawatari K, Nakashima N, Shimozono K, Ushijima K, Yamaji Y, et al. Multidisciplinary team-based palliative care for heart failure and food intake at the end of life. *Nutrients* 2021;13(7):2387-96. DOI: 10.3390/nu13072387
- Good P, Richard R, Symmis W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted nutrition for adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014(4):CD006274. DOI: 10.1002/14651858.CD006274.pub3
- Gómez Sancho M, Altisent Trota R, Bátis Cantera J, Casado Blanco M, Ciprés Casasnovas L, Gándara del Castillo A, et al. Organización Médica Colegial y Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Ética de la alimentación y la hidratación al final de la vida. Madrid; 2016.
- Payne C, Wiffen PJ, Martin S. WITHDRAWN: Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD008427. DOI: 10.1002/14651858.CD008427.pub3
- Naghbi M, Woodward J, Neild P and the BIFA Committee. The British Intestinal Failure Alliance (BIFA) position statement. BAPEN, July 2020.
- Hui D. Prognostication of survival in patients with advanced cancer: predicting the unpredictable? *Cancer Control* 2015;22(4):489-97. DOI: 10.1177/107327481502200415
- Schlögl M, Pak ES, Bansal AD, Schell JO, Ganai S, Kamal AH, et al. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Prognostication in Critical Illness and Heart, Kidney, and Liver Diseases. *J Palliat Med* 2021;24(10):1561-7. DOI: 10.1089/jpm.2021.0330
- Melaugh M. The Hunger Strike of 1981 - A Chronology of Main Events. Conflict and Politics in Northern Ireland. Cain Web Service [8 February 2021]. Disponible en: <https://cain.ulster.ac.uk/events/hstrike/chronology.htm>
- Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ, Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort feeding only: a proposal to bring clarity to decision-making regarding difficulty with eating for persons with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(3):580-4. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02740.x
- Van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol* 2018;29(5):1141-53. DOI: 10.1093/annonc/mdy114
- Wallin V, Omerov P, Mattsson E, Klarare A. Experiences of food and meal-time from the perspective of patients with chronic life-limiting disease: A mixed-method systematic review. *J Adv Nurs* 2021;77(11):4400-13. DOI: 10.1111/jan.14927
- Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28(1):5-23. DOI: 10.3892/ijo.28.1.5
- Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2020;39:5-22. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.022
- Sánchez-Sánchez E, Ruano-Álvarez MA, Díaz-Jiménez J, Díaz AJ, Ordoñez FJ. Enteral nutrition by nasogastric tube in adult patients under palliative care: a systematic review. *Nutrients* 2021;13:1562-71. DOI: 10.3390/nu13051562
- Loofs TS, Haubrick K. End-of-life nutrition considerations: attitudes, beliefs and outcomes. *Am J Hosp Palliat Care* 2021;38(8):1028-41. DOI: 10.1177/1049909120960124
- Saavedra R, Fahy BN. Artificial nutrition in patients with advanced malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30:505-18. DOI: 10.1016/j.soc.2021.02.005
- Amano K, Maeda I, Ishiki H, Miura T, Hatano Y, Tsukura H, et al. Effects of enteral nutrition and parenteral nutrition on survival in patients with advanced cancer cachexia: analysis of a multicenter prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021;1168-75. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.07.027
- Ruggeri E, Giannantonio M, Agostini F, Ostan R, Pironi L, Pannuti R. Home artificial nutrition in palliative care cancer patients: impact survival and performance status. *Clin Nutr* 2020;39:3346-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.021
- Ojo O, Keaveney E, Wang XH, Feng P. The effect of enteral tube feeding on patients health-related quality of life: a systematic review. *Nutrients* 2019;11(5):1046-52. DOI: 10.3390/nu11051046
- Sowerbutts AM, Lal S, Sremanakova J, Clamp A, Todd C, Jayson GC, et al. Home parenteral nutrition for people with inoperable malignant bowel obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD012812. DOI: 10.1002/14651858.CD012812.pub2
- Tobberup R, Thoresen L, Falkmer UG, Yilmaz MK, Solheim TS, Balstad TR. Effects of current parenteral nutrition treatment on health-related quality of life, physical function, nutritional status, survival and adverse events exclusively in patients with advanced cancer: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:96-107. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.014
- O'Hanlon FJ, Fragkos KC, Fini L, Patel PS, Mehta SJ, Rahman F, et al. Home parenteral nutrition in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2021;73(6):943-55. DOI: 10.1080/01635581.2020.1784441
- Bouleuc C, Anota A, Cornet C, Grodard G, Thiery-Vuillemin A, Dubroeuq N, et al. Impact on health-related quality of life of parenteral nutrition for patients with advanced cancer cachexia: results from a randomized controlled trial. *Oncologist* 2020;25(5):e843-51. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0856
- Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2020;39:1645-66. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.005
- Schwartz DB, Olsson K, Goldman B, Barocas A, Wesley JR. Incorporating palliative care concepts into nutrition practice: across the age spectrum. *Nutr Clin Pract (NCP)* 2016;31(3):305-15. DOI: 10.1177/0885533615621556
- Abarshi E, Rietjens R, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, et al. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7(3):223-9. DOI: 10.1136/bmjspcare-2016-001159
- Moreno Villares JM, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo Mateos A, Grupo de Ética de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Encuesta sobre aspectos éticos en Nutrición Artificial Domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007;22(1):38-45.
- Valero Zanuy MA, Álvarez Nido A, García Rodríguez P, Sánchez González R, Moreno Villares JM, León Sanz M. ¿Se considera la hidratación y la nutrición artificial como un cuidado paliativo? *Nutr Hosp* 2006;21(6):680-5.
- Wanden-Berghe C, Virgili Casas N, Cuerda Compés C, Ramos Boluda E, Pereira Cunill JL, Maíz Jiménez MI, et al. Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) Group report: home parenteral nutrition in Spain, 2019. *Nutr Hosp* 2021;38(6):1304-9. DOI: 10.20960/nh.03720.



Nota Clínica

Beau's line in COVID-19 after a long ICU stay

Línea de Beau en COVID-19 después de un tiempo largo de internación en UCI

Jéssica Alves de Paula¹, Claudio Luciano Franck², Sandra Regina Justino³, Luíza Silva Leite⁴, Odery Ramos Júnior⁵, Estela Iraci Rabito⁶

^{1,4}Clinical Nutrition Unit. Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, Brazil. ²Intensive Care Unit. Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, Brazil. ³Nutrition Department of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine. Nutrition Department of the Intensive Care Society of Paraná Brazil. Curitiba-PR, Brazil. ⁵Department of Internal Medicine. Gastroenterology Division Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, Brazil. ⁶Department of Nutrition. Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, Brazil

Abstract

The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19) overloads hospitalizations in intensive care units (ICUs) around the world and its severe form is a complex disease that is still being understood. Due to the lack of direct evidence in patients with SARS-CoV-2 infection, guidelines for nutritional management have been based on evidence from critically ill patients in general. Thus, it is known that intense metabolic stress and malnutrition precede the appearance of Beau's lines.

Keywords:

Nails diseases. Coronavirus infections. Critical care. Nutrition therapy.

This is the case report of a 58-year-old man with the severe form of COVID-19 hospitalized for 33 days in the ICU and who presented the Beau's lines after 4 months of discharge, even with the infusion of nutritional therapy following the current recommendations for the critical period of the disease.

Resumen

La pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) sobrecarga las hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos (UCI) en todo el mundo y su forma grave es una enfermedad compleja que aún se está comprendiendo. Debido a la falta de evidencia directa en pacientes con infección por SARS-CoV-2, las pautas para el manejo nutricional se han basado en la evidencia de pacientes críticos en general. Así, se sabe que el estrés metabólico intenso y la desnutrición preceden a la aparición de las líneas de Beau.

Palabras clave:

Enfermedades de las uñas. Infecciones por coronavirus. Cuidados críticos. Terapia nutricional.

Este es el caso clínico de un hombre de 58 años con la forma grave de COVID-19 hospitalizado durante 33 días en la UCI y que presentó las líneas de Beau después de 4 meses del alta, incluso con la infusión de terapia nutricional prescrita en consecuencia a las recomendaciones actuales para el período crítico de la enfermedad.

Received: 24/03/2022 • Accepted: 15/05/2022

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

Paula JA, Franck CL, Justino SR, Leite LS, Ramos Júnior O, Rabito EI. Beau's line in COVID-19 after a long ICU stay. Nutr Hosp 2022;39(4):945-948

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04131>

Correspondence:

Jessica Alves de Paula. Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. Brasil
e-mail: jessicadepaula2@hotmail.com

INTRODUCTION

Described in 1846 by French doctor Joseph Honoré Simon Beau, Beau's lines (BL) are transversal depressions in the nail plate that extend from side to side of the nail, which occur after an acute stress event. These lines are a consequence of the pause in cell growth in the proximal nail matrix (1), usually, all nails are affected and become noticeable after 4 to 8 weeks of the acute event (2).

The etiology is unknown, but BL are related to several factors, such as acute febrile syndromes, trauma, pemphigus, Raynaud's disease, Kawasaki's disease, chemotherapy and severe malnutrition (3).

Recently, this nail manifestation in COVID-19 was described as a response to inflammation with symptoms of fever, diarrhea and mild hypoxemia (4). However, the reports describe the clinical situation prior to the appearance of BL, but no study describes the assessment of nutritional adequacy during this period.

Thus, the aim of this study is to report the occurrence of BL in a patient with severe COVID-19, addressing nutritional adequacy during the prolonged ICU stay for the first time.

CASE REPORT

The case report was approved by the Ethics Committee under the code CAAE -42673321.3.0000.0096.

A 58-year-old male, obese and previous hypertensive patient presented fatigue, nausea, hyporexia, coryza, dry cough, fever (38.6 °C) and the diagnosis of COVID-19 was confirmed by the RT-PCR method 8 days after the onset of symptoms. Chest tomography showed multifocal opacities with attenuation in ground glass and peripheral consolidations with peribular conformation and inverted halo sign. He evolved with progressive dyspnea, respiratory failure and moderate acute respiratory distress syndrome, presenting an arterial pressure of oxygen by the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) of 106. A prone position was necessary and also a prolonged protective ventilation in an anesthetic plane with neuromuscular blocker, which culminated in ventilation-associated pneumonia, tracheostomy and ICU length of stay for 33 days.

Exemplifying the laboratory profile of the 3rd, 14th and 27th day of admission to the ICU, high levels of inflammatory markers were observed throughout the hospitalization: CPR, ferritin, D-dimer, in addition to lymphocytopenia and hypoalbuminemia (Table I).

Table I. Laboratory results

	D3 ICU	D14 ICU	D27 ICU
<i>Erythrogram</i>			
RBC ($\times 10^9/\text{uL}$)	7,09	5,00	4,29
Hemoglobin (g/dL)	18,5	12,7	11,5
GV (%)	57,5	45,3	37,7
MCV (fL)	81,1	90,6	87,9
MCH (pg)	26,1	25,4	26,8
MCHC (g/dL)	32,2	28,0	30,5
RDW (%)	15,3	15,9	18,6
<i>Plaquetogram</i>			
Platelet (uL)	191.000	198.000	166.000
<i>Leucogram</i>			
WBC ($\times 10^3/\text{uL}$)	18,040	13,280	7,860
Neutrophils ($\times 10^3/\text{uL}$)	16,597	12,218	5,188
Lymphocytes ($\times 10^3/\text{uL}$)	0,541	0,266	0,943
Monocytes ($\times 10^3/\text{uL}$)	0,902	0,797	0,629
<i>Coagulation function</i>			
PT (s)	-	13,1	-
INR (s)	-	1,24	-
D dimer (mg/L)	2,50	3,27	-
<i>Distribution of others</i>			
Albumin (g/dL)	-	2,2	-
Ferritin (ng/mL)	1.609,49	946,53	-
CRP (mg/dL)	>16	>16	6,15
Creatinine (mg/dL)	0,90	0,66	0,54
Urea (mg/dL)	75	106	47

CRP: C reactive protein; D: admission day; GV: globular value; ICU: Intensive Care Unit; INR: international normalized ratio; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV: mean corpuscular volume; PT: prothrombin time; RBC: red blood cells; WBC: white blood cells.

In nutritional screening at the admission, the patient had nutritional risk (3 points by Nutritional Risk Screening - NRS 2002) (5), classified as "well nourished" by the Subjective Global Assessment (SGA), and without malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) (6). Patient with current weight reported in hospital of 112 kg and reported height of 170 cm (body mass index – BMI 38,75 kg/m²), using an ideal weight of 72 kg (maximum BMI for age), according to the institutional protocol, to calculate energy and protein intake requirements.

During the ICU length of stay for 33 days, the patient was on oral nutrition for 2 days, fasting for 1 day and exclusive Enteral Nutrition (EN) support for 30 days.

The patient didn't show any significant gastrointestinal complications that might have interfered in the intestinal absorption, the only complications were obstipation and abdominal distension, being necessary pharmacological management with rectal glycerin solution in two occasions during the ICU stay.

In the 30-day follow-up of EN, there was a complete infusion record of 27 days, and 4 days were necessary to reach energy target (20 kcal/kg ideal weight) and protein (1.6 g/kg ideal weight). The total energy infused average (1505.6 ± 437.1 kcal) was 86.6 % of prescription (1738.0 ± 304.2 kcal; 18.8 ± 8.6 kcal/kg). As for protein, the average infused corresponded to 90.6% of the prescribed (129.6 ± 40.7 g vs. 143 ± 36.3 g/kg, respectively).

Regarding the micronutrients usually associated with nail manifestations (7), the B vitamins -niacin and biotin- reached the recommendation of the Estimated Average Requirement (EAR) and Adequate Intake (AI) (8) for the patient's age group, as well as the iron, zinc, copper and selenium. On the other hand, the supply of calcium (94.5 %) and magnesium (61.8 %) was inadequate during the ICU stay (Table II).

In the first outpatient appointment, two months after hospital discharge, the patient had a measured weight of 89.7 kg (19.9 % weight loss, compared to the weight at the time of admission), showing malnutrition during the ICU stay and after COVID, according to GLIM (8), but without symptoms: gastrointestinal or related to COVID-19, such as anorexia, ageusia or anosmia. The

oral intake was similar to the usual, requiring adjustment such as increased protein intake. On the second appointment, after four months of hospital discharge, measured weight was 91.7 kg, remaining without gastrointestinal symptoms and with no reduction in oral intake. In this appointment, the patient complained about transverse linear depressions in the nail plate (Fig. 1) of all fingernails, that suggests BL.

The lines appear first on the lunula and then progress with the growth of the nail. In the referred patient, after 5 months of the acute condition, nail changes were disappearing and in 10 months they disappeared completely (Fig. 1).

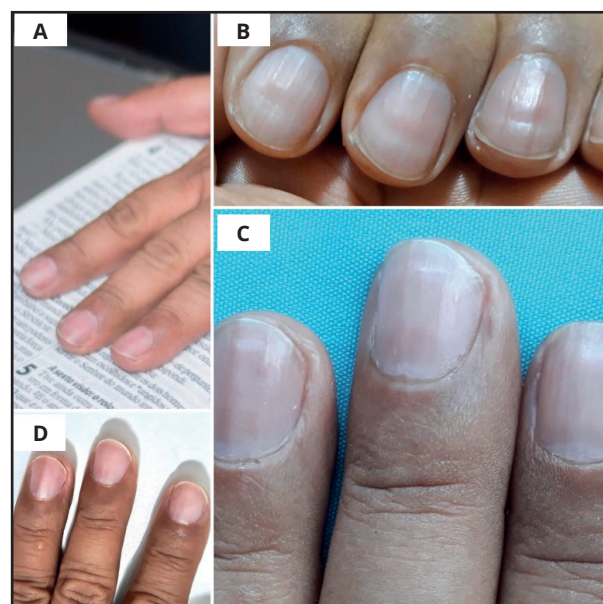


Figure 1.

A. Photo provided by the patient with nails without depressions before the acute event (B) Beau's lines 4 months after the acute event. C. Beau's lines 5 months after the acute event. D. Nails without depressions 10 months after the acute event.

Table II. Adequacy of micronutrient infusion according to EAR and AI

Micronutrients	Infusion (mean $\pm$ SD)	Recommendation (EAR* e AI**)	Adequacy (%)
Niacin (mg/d)	13.8 ± 3.9	11*	125.8
Biotin (mcg/d)	40.1 ± 13.2	30**	133.7
Iron (mg/d)	11.3 ± 3.2	6*	188.9
Zinc (mg/d)	10.3 ± 2.9	9.4*	109.6
Copper (mg/d)	1049 ± 294.1	700*	149.9
Selenium (mcg/d)	56.9 ± 15.9	45*	126.4
Calcium (mg/d)	756.1 ± 218.8	800*	94.5
Magnesium (mg/d)	216.3 ± 71.9	350*	61.8

AI: adequate intake; EAR: estimated average requirement; SD: standard deviation.

DISCUSSION

The probable explanation for the BL in our patient is the acute injury characterized by an important pro-inflammatory cytokine storm (9). The manifestation on the nail coincides with the COVID-19 period of hospitalization.

The nails grow 1 mm in approximately six to ten days, therefore, the measurement of the distance from the transversal depression to the proximal nail fold, allows to estimate the date of the insult, as well as the width of the depression represents the duration of the disease that affected the activity of matrix mitotic (10). In this case, a slightly below expected growth of 10 mm in four months and 2 mm of depression was observed with a period of acute illness of three weeks. A possible explanation is the one described by Dawber (1981) who proposes the influence of immobilization on the performance of nail growth (11). Another possibility is Beau's pioneering observation in 1846 regarding the implication of serious diseases in nail development, due to the decrease in nutritional supply for the nail matrix (1).

Moreover to the immobilization situation, Guhl et al. (2008) also associate hypoxemia with BL, in a patient with the need for orotracheal intubation and mechanical ventilation for 16 days (12). Similar situation to the case reported in this paper.

As for nutritional deficits, already hypothesized by Beau (1), skin abnormalities are commonly observed in patients with a deficiency of a certain vitamin, mineral or other trace element, and this distinction is delineated by which part of the nail unit was affected. Characteristic of the BL, the change in the nail plate is the last part affected by nutritional imbalances, which are generally associated with a lack of protein, niacin and low serum levels of minerals, such as calcium, magnesium and zinc (7).

The inadequacy in the infused EN protein (90.6 %) and calcium (94.5 %) does not seem to be significant to justify these changes, in addition, calcium does not contribute significantly to nail strength, as it represents only 0.2 % in its composition. Magnesium, with 61.8 %, is associated to weak nails and reduced plasma levels of the mineral (7).

However, it should be considered that critical illness with systemic inflammation and organ dysfunction is characterized by high energy, protein, vitamins and trace elements demands, which are not suppressed by nutrition (13). In this case, attention is drawn to the decrease in the patient's serum creatinine (Table I), possibly related to the loss of muscle mass characteristic of the critical period (14). Thus, frequent individualized assessment is necessary, as well as studies aiming at the route of administration, doses and their relationship with favorable outcomes (13).

The recommendation of micronutrients to patients with COVID-19 currently follows the requirements established for critically ill patients in general.

This report is the first to show that the BL is manifested after severe COVID-19 in a patient who malnourished during the ICU stay,

even with the infusion of nutritional therapy following the current recommendations. However, new clarifications regarding this management have already been published, showing that the metabolic phenotype COVID-19 may be unique, with a longer hypermetabolic phase compared to the previously described models (15).

The implementation of adequate nutritional care in the management of COVID-19 is a challenge due to the lack of evidence, especially regarding to the ideal dose and the need for micronutrient supplementation and protein.

REFERENCES

1. Braswell MA, Daniel CR 3rd, Brodell RT. Beau lines, onychomadesis, and retraction: A unifying hypothesis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):849-55. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.003
2. Nicolopoulos J, Goodman GJ, Howard A. Diseases of the generative nail apparatus. Part I: Nail matrix [published correction appears in *Australas J Dermatol* 2002;43(4):316. *Australas J Dermatol* 2002;43(2):81-92. DOI: 10.1046/j.1440-0960.2002.00567.x
3. Zaiac MN, Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clin Dermatol* 2013;31(5):627-49. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.018
4. Alobaida S, Lam JM. Beau lines associated with COVID-19. *CMAJ* 2020;192(36):E1040. DOI: 10.1503/cmaj.201619
5. 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(3):321-36. DOI: 10.1016/S0261-5614(02)00214-5
6. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al.; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
7. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol* 2010;28(4):420-425. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.037
8. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/doi/10.17226/13050>
9. Huang CL, Wang YM, Li XW, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin* 2007;25(2):215-21. DOI: 10.1016/j.det.2007.01.006
11. Dawber R. The effect of immobilisation on fingernail growth. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:533-5. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1981.tb02347.x
12. Guhl G, Torrelo A, Hernández A, Zambrano A. Beau's lines and multiple periungueal pyogenic granulomas after long stay in an intensive care unit. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):278-9. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00657.x
13. Berger MM, Manzanares W. Micronutrients early in critical illness, selective or generous, enteral or intravenous? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021;24(2):165-75. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000724
14. Gianlorenzo G, Vinicio D, Silvia DR. Creatinina sérica, massa muscular e estado nutricional em terapia intensiva [Online First]. *IntechOpen*. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/serum-creatinine-muscle-mass-and-nutritional-status-in-intensive-care>. Published September 16, 2020. Updated August 19, 2020. Accessed April 9, 2021.
15. Whittle J, Molinger J, MacLeod D, Haines K, Wischmeyer PE; LEEP-COVID Study Group. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2020;24(1):581. DOI: 10.1186/s13054-020-03286-7



Carta al Director

LA ALIMENTACIÓN Y LA ENDOMETRIOSIS, UN ÁREA DE INVESTIGACIÓN EN DESARROLLO

Sr. Editor:

Hemos leído la revisión de Aguilar-Aguilar publicada en el año 2020 donde plantea recomendaciones alimentarias en relación con la endometriosis. En ella se sugiere evitar el consumo de alcohol, carnes rojas, alimentos ricos en grasas y ácidos grasos trans en general, ya que todos ellos han sido asociados con un incremento en la sintomatología y desarrollo de la enfermedad. Así mismo se recomienda el consumo de frutas, verduras, lácteos, alimentos ricos en calcio, vitamina D y omega 3 ya que disminuyen las complicaciones asociadas a la patología (1). La endometriosis es considerada una enfermedad multifactorial, la cual afecta entre un 60 a 80 % de las mujeres que tienen dolor pélvico o infertilidad (2), lo que la convierte un tema de salud pública relevante.

La relación entre la alimentación y la endometriosis ha sido ampliamente estudiada, pero aún existen algunas evidencias opuestas, por ejemplo, en un estudio de caso control realizado en 207 mujeres iraníes publicado en 2020 (3) se evidenció un menor riesgo de endometriosis entre aquellas que consumían 4 a 6 porciones de carne por semana en relación con las que no consumían, o lo hacían solo hasta 3 veces por semana, lo cual es contrario a lo indicado por otras publicaciones que señalan el efecto negativo del alto consumo de carnes rojas (1,4). Una explicación para este resultado sería el proceso de sacrificio animal utilizado en Irán (corte ritual), en el cual los animales sufren mucho menos dolor y por tanto presentan menos estrés hormonal. Además, como el corazón de los animales funciona más tiempo durante el faenamiento se elimina más sangre y disminuye el nivel de hierro hemolítico que se ha asociado con el mayor riesgo de endometriosis (3,4).

En el caso del consumo de leche, existen publicaciones que indican que un mayor consumo disminuye el riesgo de endometriosis (5). No obstante, en un estudio de corte prospectivo realizado en 70.556 mujeres y publicado en 2013 no se encontró asociación entre ambos (6). En una publicación más reciente (año 2021) se señala que el consumo de leche baja en grasa disminuye el riesgo de endometriosis (7).

Estudios evidencian una asociación inversa entre endometriosis y la ingesta de calcio y vitamina D (1,5,6) y, dado que la producción de leche y lácteos enriquecidos con estas sustancias es cada vez más común (8,9,10), sería interesante conocer las características específicas de las leches que han demostrado su asociación inversa con la endometriosis en cuanto al tipo de suplementación que poseen y niveles de grasa, para así poder entender la verdadera relación entre ambas.

El cómo la alimentación puede influir en la incidencia y sintomatología de la endometriosis no está aún muy claro y muchas veces las evidencias parecen ser contradictorias (7), y es aquí donde tal vez un análisis más detallado de los procesos productivos pueda ayudar a aclarar el panorama. No solo es necesario analizar el tipo de alimento que se está consumiendo, sino que también cómo estos son procesados, suplementados e incluso también conservados.

Ángel Roco-Videla¹, Omar Silva-González²,
Nelson Maureira-Carsalade³

¹Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas.

Santiago, Chile. ²Facultad de Ciencias de la Salud.

Programa de Magister en Ciencias Químico-Biológicas.

Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile.

³Facultad de Ingeniería. Departamento de Ingeniería Civil.

Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar-Aguilar E. Desórdenes menstruales: lo que sabemos de la terapia dietética-nutricional. *Nutr Hosp* 2020;37(N.º Extra 2):52-6. DOI: 10.20960/nh.03358
2. Polak G, Banaszewska B, Filip M, Radwan M, Wdowiak A. Environmental Factors and Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(21):11025. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph182111025>
3. Ashrafi M, Jahangiri N, Sadatmahalleh SJ, Aliani F, Akhoond M. Diet and the risk of endometriosis in iranian women: a case-control study. *Int J Fertil* 2020;14(3):193. DOI: 10.22074/ijfs.2020.44378
4. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk.

Conflictos de interés: los autores no declaran ningún conflicto de interés.

- Am J Obstet Gynecol 2018;219(2):178.e171-178.e110. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.034
5. Qi X, Zhang W, Ge M, Sun Q, Peng L, Cheng W, et al. Relationship Between Dairy Products Intake and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr* 2021;8:701860. DOI: 10.3389/fnut.2021.701860
 6. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013;177(5):420-30. DOI: 10.1093/aje/kws247
 7. Helbig M, Vesper AS, Beyer I, Fehm T. Does Nutrition Affect Endometriosis? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(2):191-9. DOI: 10.1055/a-1207-0557
 8. Huertas JR, Rodríguez Lara A, González Acevedo O, Mesa-García MD. Leche y productos lácteos como vehículos de calcio y vitamina D: papel de las leches enriquecidas. *Nutr Hosp* 2019;36(4):962-73. DOI: 10.20960/nh.02570
 9. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2021;13(2):84-97. DOI: 10.4321/S1889-836X2021000200007
 10. Martínez-Suárez V, Moreno-Villares J, Dalmau-Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr* 2012;77(1):57. e1-57. e8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.11.024



Carta al Director

COMPLEMENTO A LA TABLA I “COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS DE INTERVENCIONES Y LOS RESÚMENES DE REVISIONES (OVERVIEW)”

Sr. Editor:

En números anteriores, fue publicado el manuscrito “A propósito de las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los resúmenes de revisiones sistemáticas” (1), donde se plantea la siguiente pregunta: *¿Cuáles son las diferencias metodológicas entre una revisión sistemática y un resumen de revisiones sistemáticas (overview)?*

Para dar respuesta a la pregunta planteada anteriormente, se citó el capítulo 22, titulado: “Resumen de revisiones sistemáticas”, el cual corresponde al *Manual Cochrane* de revisiones sistemáticas de intervenciones (versión 5.1.9 – 2011) (2). A partir de este capítulo, los autores del manual elaboran un análisis

comparativo entre las diferencias metodológicas entre RS Cochrane y un *overview*, abordando los siguientes apartados: a) objetivos; b) criterios de selección; c) búsqueda; d) obtención de los datos; e) evaluación de las limitaciones; f) calidad de la evidencia; y g) análisis.

La nueva versión del *Manual Cochrane* de revisiones sistemáticas de intervenciones (versión 6.3 – 2022), incluye en su capítulo V titulado: “Resumen de revisiones sistemáticas” (3) una actualización de los criterios mencionados previamente. Por tanto, es fundamental dar a conocer los nuevos apartados que han sido considerados en este análisis metodológico: a) objetivo; b) criterio de selección; c) búsqueda; d) inclusión; e) evaluación de la calidad metodológica/riesgo de sesgo; f) recopilación de datos; g) análisis, y h) certeza de la evidencia (Tabla I).

Antes de finalizar queremos agradecer a la revista *Nutrición Hospitalaria* por permitirnos publicar el complemento actualizado correspondiente a la tabla I - “Comparación de los métodos de las revisiones sistemáticas de intervenciones y los resúmenes de revisiones (overview)”.

Tabla I. Comparación de los métodos de las revisiones sistemáticas de intervenciones y los resúmenes de revisiones (overview) - (versión 6.3 – 2022)

Aspectos metodológicos	Revisión sistemática	Resumen de revisiones sistemáticas
Objetivo	Resumen la evidencia correspondiente a estudios primarios que analizan los efectos de las intervenciones	Resumen la evidencia de las revisiones sistemáticas que analizan los efectos de las intervenciones
Criterios de selección	Describen los criterios clínicos y metodológicos de inclusión y exclusión. El diseño de interés corresponde a estudios primarios	Describen los criterios clínicos y metodológicos de inclusión y exclusión. El diseño de estudio de interés corresponde a revisiones sistemáticas
Búsqueda	Búsqueda exhaustiva de estudios primarios relevantes	Búsqueda exhaustiva de revisiones sistemáticas relevantes
Inclusión	Incluye todos los estudios primarios que cumplan con los criterios de elegibilidad	Incluye todas las revisiones sistemáticas que cumplan con los criterios de elegibilidad
Evaluación de la calidad metodológica/riesgo de sesgo	Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios primarios	Evaluar la calidad metodológica/riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas. También informa las evaluaciones del riesgo de sesgo de los estudios primarios contenidos en las revisiones sistemáticas incluidas en su análisis

(Continúa en página siguiente)

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tabla I (Cont.). Comparación de los métodos de las revisiones sistemáticas de intervenciones y los resúmenes de revisiones (*overview*) - (versión 6.3 – 2022)

Aspectos metodológicos	Revisión sistemática	Resumen de revisiones sistemáticas
Recopilación de datos	De los estudios primarios incluidos	De revisiones sistemáticas incluidas
Análisis	Sintetiza los resultados de los estudios primarios incluidos para cada resultado importante mediante metaanálisis, metaanálisis en red o resúmenes narrativos	Resume y/o vuelve a analizar los datos de resultados contenidos en las revisiones sistemáticas incluidas
Certeza de la evidencia (por ejemplo: GRADE)	Evalúa la certeza de la evidencia a través de análisis de estudios primarios para cada resultado importante	Informa las evaluaciones presentadas en revisiones sistemáticas, si es posible. De lo contrario, considera evaluar la certeza de la evidencia utilizando datos informados en revisiones sistemáticas

Fuente: Tabla adaptada de Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane, 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera-Eguía R, Fuentes-Barría H, Patricia Lopez-Soto O. A propósito de las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los resúmenes de revisiones sistemáticas. *Nutr Hosp* 2021;38(3):677-678.
2. Becker LA, Oxman AD. Chapter 22: Overviews of reviews. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 (updated September 2008). The Cochrane Collaboration, 2008. Available from: www.cochrane-handbook.org
3. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Héctor Fuentes-Barría², Cristian Yáñez-Baeza³, Víctor Pérez-Galdavini³, Gloria Inostroza-Reyes³, Ángel Roco-Videla⁴

¹Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Carrera de Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ²Escuela de Odontología. Facultad de Odontología. Universidad Andrés Bello. Concepción, Chile. ³Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Medicina. Carrera de Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ⁴Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas, Santiago, Chile



Carta al Director

METAANÁLISIS EN RED O NETWORK META-ANALYSIS Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

Sr. Editor:

Frente al rápido incremento de estudios publicados, han surgido diferentes diseños metodológicos que sintetizan la información científica (1) y es por tal motivo que nacen las revisiones sistemáticas (RS) (1). Estos diseños de investigación fueron explicados de forma previa en la revista *Nutrición Hospitalaria* en manuscritos publicados previamente (2).

Debemos considerar que el análisis tradicional utilizado en las RS y los metaanálisis (MT), se basa en comparaciones directas entre una intervención y un comparador (placebo o tratamiento estándar), con el propósito de analizar cuantitativamente e integrar los resultados disponibles en diferentes estudios que incluyen la intervención de interés (3). En este escenario, las RS como el MT se han consolidado durante la última década como una herramienta fundamental en la toma de decisión clínica. Sin embargo, hay que considerar que dentro de todos los beneficios que presentan estos diseños de investigación, no están exentos de limitaciones. Uno de los principales inconvenientes que presentan las RS con MT es no poder comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez. Por tanto, en situaciones clínicas donde existen múltiples opciones de tratamientos que compiten entre sí, el MT tradicional no puede proporcionar información sobre los efectos relativos de todos los tratamientos de forma simultánea. También debemos considerar la existencia de escenarios en las que no existen estudios clínicos aleatorizados (ECA) que comparen de forma directa dos o más intervenciones. Es este caso, el MT tradicional tampoco puede dar respuesta mediante la estimación de sus efectos relativos.

Según lo plasmado previamente, es que surgen los metaanálisis en red (MTR) o "network meta-analysis" (NMA), lo cual corresponde a un procedimiento estadístico para las RS capaz de dar respuestas a preguntas clínicas relacionadas con la efectividad o seguridad de múltiples tratamientos existentes para una condición de salud (1). Este diseño de investigación va a

ampliar el alcance que presenta una RS, debido a que analiza de forma simultánea la evidencia que proviene de comparaciones directas (ECA) como de comparaciones indirectas (basados en un comparador común) (1). Su propósito es comparar múltiples tratamientos entre sí. Es debido a esto que los MTR pueden brindar información sobre comparaciones que no han sido evaluadas previamente en los ECA.

Para que un MTR sea considerado válido, este debe cumplir con una serie de supuestos metodológicos, entre los que podemos encontrar: homogeneidad, transitividad y consistencia (serán explicados más adelante).

Los MTR permiten clasificar jerárquicamente el efecto de la intervención mediante "rankogramas" los cuales muestran la probabilidad que tiene cada tratamiento analizado en poder alcanzar una determinada jerarquización (1). Por tanto, a partir de esto se puede calcular la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA) y determinar qué tratamiento presenta una mayor probabilidad de ser el mejor (4).

Para desarrollar un MTR hay que considerar que los autores de estas revisiones sistemáticas se ven enfrentados a diferentes desafíos, los que incluyen la forma en que serán expuestos los procedimientos metodológicos, los resultados, etc. Es por esto, que tanto los clínicos, investigadores, evaluadores de tecnologías sanitarias, editores y revisores de revistas científicas necesitan guías o directrices que faciliten la comprensión y guíen a una correcta interpretación de la información presentada en los MTR. Es por esto, que para lograr una mejor calidad, claridad y transparencia en todo el proceso de conducción y reporte, se desarrolló una extensión de la declaración PRISMA para RS que incorpora a los MTR (PRISMA-NMA) (5).

A modo de conclusión, los MTR son una herramienta metodológica novedosa que podría beneficiar a clínicos, investigadores y a organismos gubernamentales en la toma de decisión clínica. Este diseño de investigación se debe realizar bajo parámetros de RS rigurosas que garanticen la calidad metodológica de los estudios incluidos y no se debe olvidar que, para que sus estimaciones sean consideradas válidas y consistentes, es fundamental evaluar el grado de homogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos en sus análisis.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Héctor Fuentes-Barría²,
Cristian Yáñez-Baeza³, Víctor Pérez-Galdavini³,
Gloria Inostroza-Reyes³, Ángel Roco-Videla⁴

¹*Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina.*

*Carrera de Kinesiología. Universidad Católica
de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.*

²*Escuela de Odontología. Facultad de Odontología.*

Universidad Andrés Bello. Concepción, Chile.

³*Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas.*

Facultad de Medicina. Carrera de Kinesiología.

Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

⁴*Facultad de Salud y Ciencias Sociales.*

Universidad de las Américas. Santiago, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Xuriguera CG, Vergara-Merino L, Garegnani L, Ortiz-Muñoz L, Meza N. Introducción a los metanálisis en red para la síntesis de evidencia. *Med-wave* 2021;21(6):e8315. DOI: 10.5867/medwave.2021.06.8315
2. Aguilera-Eguía RA, Héctor F-B, López-Soto OP. A propósito de las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y los resúmenes de revisiones sistemáticas. *Nutr Hosp* 2021;38(3):677-8.
3. Labarca G, Uribe JP, Majid A, Folch E, Fernandez-Bussy S. Como interpretar una revisión sistemática con comparaciones múltiples o network metaanálisis. *Rev Med Chil* 2020;148(1):109-17. DOI: 10.4067/S0034-98872020000100109
4. Mbuagbaw L, Rochwerg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017;6(1):1-5. DOI: 10.1186/s13643-017-0473-z
5. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc) [Internet]* 2016;147(6):262-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.02.025



Carta al Director

LACTANCIA MATERNA Y SU ROL PREVENTIVO EN EL CÁNCER DE MAMA

Sr. Editor:

Según estadísticas recientes, el cáncer de mama (CAM) se transformó en el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en el año 2020 (1). Sin embargo, se ha documentado que el CAM es la quinta causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo, presentando un total de 685.000 muertes (1).

Actualmente se ha podido constatar que la mortalidad por CAM está disminuyendo en los países que presentan ingresos altos, su incidencia ha ido en aumento de forma constante (2). Sin embargo, los países que cuentan con mayores ingresos presentan un incremento en la prevalencia de factores de riesgos (FR) relacionados con el estilo de vida, hormonales y genéticos (2). En este sentido, podemos encontrar los siguientes: ingesta de alcohol, exceso de peso, inactividad física, baja paridad, genéticas BCRA 1 - BCRA 2 y baja lactancia materna entre otros (3,4).

Desde esta perspectiva, el presente manuscrito busca complementar y actualizar la información publicada en números anteriores de la revista *Nutrición Hospitalaria* en el campo de la lactancia materna y CAM.

En primer lugar, el estudio de Aguilar y cols. (5) concluye: el cáncer de mama se relaciona con el sobrepeso, la obesidad y la inactividad física. Asimismo, la lactancia materna, practicada durante los primeros meses de vida del bebé, se manifestó como un factor protector de padecer esta enfermedad.

En segundo lugar, la investigación realizada por Navarro y cols. (6) concluye lo siguiente: la práctica de lactancia materna pudiera ayudar a la prevención del CAM en mujeres mexicanas.

Ahora bien para complementar y actualizar la información brindada, llevamos a cabo una búsqueda altamente sensible en Medline (7) (Anexo 1). Las características de las revisiones sistemáticas analizadas se encuentran en la tabla I.

A modo de conclusión, de acuerdo a la información analizada, el haber amamantado alguna vez presenta un menor riesgo de desarrollar CAM respecto de aquellas mujeres que nunca lo han hecho, siendo altamente favorecedor cuando esta práctica es exclusiva. Igualmente la duración de la lactancia materna es

inversamente proporcional a la enfermedad, siendo beneficiosas aquellas situaciones que ocurren como efecto fisiológico de los estados de gestación y amamantamiento, como secreción de hormonas y modificación de la anatomía mamaria. Lo anterior, en conjunto a los aspectos relacionados con un menor índice de masa corporal (IMC), prevalencia de uso de anticonceptivos orales y tabaquismo, y mayor número de partos.

Sin embargo, se debe tener en consideración que estas asociaciones han sido analizadas en diversos estudios cuyas variables en conjunto resultaron mayormente heterogéneas.

En el caso de aquellas mujeres que por diversas razones no pueden lograr el amamantamiento exclusivo, como es el caso de la población de raza negra en quienes se ha evidenciado que existe una menor prevalencia de lactancia materna, principalmente debido a falta de aceptación social y cultural de la lactancia materna dentro de la comunidad que se ha visto desarrollada de manera histórica con disparidades sociales arraigadas en la discriminación racial siendo determinados principalmente por un inadecuado apoyo durante el amamantamiento, resulta beneficioso implementar estrategias orientadas a desarrollar y fortalecer el apoyo durante este periodo a través de grupos e intervenciones; la colaboración entre pares, políticas que permitan regular la lactancia a nivel intrahospitalario, clínicas y consejerías de lactancia inmediatas una vez se detecta alguna dificultad, permiten fortalecer y fomentar esta práctica que tiene dentro de sus múltiples beneficios, la disminución del riesgo de padecer CAM.

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Vanessa Andrea Rodríguez Pindave², Héctor Fuentes-Barria³, Ángel Roco-Videla⁴, Pamela Gómez Cerro¹

¹Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ²Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ³Escuela de Odontología. Facultad de Odontología. Universidad Andrés Bello. Concepción, Chile. ⁴Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas. Santiago, Chile

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tabla I. Características de las revisiones sistemáticas analizadas sobre lactancia materna y riesgo de cáncer de mama

Autor/año	Título	Objetivo	Conclusión
Zhou 2015 (8)	Asociación entre lactancia materna y riesgo de cáncer de mama: Evidencia de un metaanálisis	El objetivo del presente estudio fue realizar un metaanálisis de la relación entre lactancia materna y cáncer de mama, basado en la literatura epidemiológica publicada en revistas revisadas por pares entre 2008 y 2014	El artículo concluye que una duración más prolongada de lactancia materna se asocia en forma inversa con riesgo de desarrollar cáncer de mama
Unar 2017 (9)	Tipo de lactancia y riesgo de cáncer de mama: un metaanálisis de dosis-respuesta	Los autores realizaron un metaanálisis del riesgo de cáncer de mama en mujeres con hijos que amamantaron exclusivamente o de cualquier modo (exclusivo, predominante o parcial) versus mujeres con hijos que alimentaron a sus bebés con fórmula, y estimaron la asociación dosis-respuesta resumida por la duración acumulada de cualquier tipo de lactancia	La lactancia materna exclusiva entre las mujeres que han tenido hijos reduce el riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que tienen hijos que no amamantan exclusivamente
Anstey 2017 (10)	Lactancia materna y reducción del riesgo de cáncer de mama: implicaciones para las madres afroamericanas	El propósito de esta revisión es discutir las disparidades del cáncer de mama en el contexto de la lactancia materna y las implicaciones para las madres negras	Un enfoque integral que integre intervenciones en múltiples niveles y entornos puede ser más exitoso para ayudar a las madres a alcanzar sus objetivos de lactancia y reducir las disparidades en la lactancia y la posible incidencia de cáncer de mama

ANEXO 1.**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA BASE DE DATOS MEDLINE/PubMed (7)**

Base de datos	Términos de búsqueda
Medline/PubMed	1 "Breast Neoplasms"[Mesh] 2 "Breast Neoplasms" 3 or/1-2 4 "Breast Feeding"[Mesh] 5 "Breast Feeding" 6 Breastfed 7 Breast Feeding, Exclusive 8 Breast Fed 9 or/4-8 10 search*[Title/Abstract] 11 meta analysis[Publication Type] 12 meta analysis[Title/Abstract] 13 meta analysis[MeSH Terms] 14 review[Publication Type] 15 diagnosis[MeSH Subheading] 16 associated[Title/Abstract] 17 or/ 10-16 18 and/ 3,9,17

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Hendrick RE, Helvie MA, Monticciolo DL. Breast cancer mortality rates have stopped declining in U.S. Women younger than 40 years. *Radiology* 2021;299(1):143-9. DOI: 10.1148/radiol.2021203476
3. Akdeniz D, Klaver MM, Smith CZA, Koppert LB, Hooning MJ. The impact of lifestyle and reproductive factors on the risk of a second new primary cancer in the contralateral breast: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2020;31(5):403-16. DOI: 10.1007/s10552-020-01284-2
4. Bazar NO, Hernández CB, Bazar LV. Risk factors associated with breast cancer. *Rev Cuba Med Gen Integr* 2020;36(2):1-13.
5. Aguilar Cordero MJ, Neri Sánchez M, Padilla López CA, Pimentel Ramírez ML, García Rillo A, Sánchez López AM. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutr Hosp* 2012;27(5):1631-6. DOI: 10.3305/nh.2012.27.5.5997
6. Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV, Saucedo-Tamayo M del S. Influence of reproductive factors, breastfeeding and obesity on the risk of breast cancer in Mexican women. *Nutr Hosp* 2015;32(1):291-8. DOI: 10.3305/nh.2015.32.1.9049
7. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: Analytical survey. *Br Med J* 2005;330(7482):68-71. DOI: 10.1136/bmj.38336.804167.47
8. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association between breastfeeding and breast cancer risk: Evidence from a meta-analysis. *Breastfeed Med* 2015;10(3):175-82. DOI: 10.1089/bfm.2014.0141
9. Unar-Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, González De Cosío T. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Hum Lact* 2017;33(2):422-34. DOI: 10.1177/0890334416683676
10. Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *Physiol Behav* 2017;176(5):139-48. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.04.024



Carta al Director

EL USO DE LAS TIC COMO HERRAMIENTAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A LOS PROGRAMAS NUTRICIONALES EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Sr. Editor:

Leímos la revisión sistematizada realizada por Ortega Anta y colaboradores (1), donde se señala que mejorando aspectos asociados a la actividad física y a la nutrición existe un mayor beneficio en el control de la hipertensión arterial (HTA) (1), no obstante el lograr la adherencia a estos programas es un problema constante y es aquí donde la incorporación de las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) sumado al apoyo social, pueden favorecer en forma efectiva a los cambios de estilos de vida y a la adherencia a los programas de alimentación saludable (2-4).

El complementar el desarrollo de los programas nutricionales y de estilo de vida con el uso de las TIC como pieza clave en el ámbito de la educación en salud facilita la promoción y prevención en el control de las enfermedades crónicas no transmisibles (2). Esto es debido a que ellas podrían favorecer una mayor participación del usuario y de sus familias en el proceso de cambios de hábitos de alimentación y estilos de vida, mediando su interacción a través de las redes social o aplicaciones. Se ha establecido que el apoyo familiar y social es un recurso para afrontar la enfermedad ya que favorece los cambios de hábitos en el estilo de vida y el seguimiento de las pautas nutricionales (4,5).

La prevalencia de las enfermedades crónicas está aumentando a nivel mundial, un 31 % de la población padece HTA (3,6), en Chile un 27,6 % de la población está diagnosticada con HTA (7). El mejorar aspectos asociados a la actividad física y la nutrición, con una dieta rica en frutas y verduras con capacidad antioxidante ayudarán al control efectivo de la HTA (1), de hecho, una dieta saludable baja el nivel de presión arterial hasta en 11 mmHg y según el tipo de actividad física entre 4 y 8 mmHg (8).

La pandemia y el confinamiento que hemos vivido nos ha mostrado la relevancia que tiene el apoyo social y familiar, y cómo las TIC nos pueden contribuir como un medio para mejorar nuestra calidad de vida. Tanto el tratamiento farmacológico como no farmacológico implica el manejo de mucha información que a través de redes sociales o diseño de aplicaciones personalizables puede ser compartidas con el entorno social y la

familia, permitiendo que, a pesar de las limitaciones físicas, el paciente se sienta acompañado, apoyado y asistido en su proceso de cambio de estilos de alimentación. El incumplimiento terapéutico debe ser abordado tanto desde el punto de vista preventivo como de intervención, buscando la colaboración familiar y los refuerzos conductuales. Lo importante no es solo fomentar los estilos de vida saludables, sino analizar qué estrategias se deben utilizar para que el usuario hipertenso se adhiera al régimen con la participación de la familia, pares y la comunidad. El innovar en el cómo se da uso a las TIC permitirá un mejor proceso educativo y de seguimiento al paciente con HTA en nuestra nueva realidad.

Natalia Rodríguez-Núñez, Ángel Roco-Videla

Escuela de Enfermería. Facultad de Salud y Ciencias Sociales.

Universidad de las Américas. Santiago, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Anta R, Jiménez Ortega A, Perea Sánchez J, Cuadrado Soto E, López Sobaler A. Pautas nutricionales en prevención y control de la hipertensión arterial. *Nutr Hosp* 2016;22(Suppl 4):347. DOI: 10.20960/nh.347
2. Molina-De Salazar DI, Botero-Baena SM, Esparza-Albornoz AS, Barrera C, Morales N, Holguín MC, et al. Tecnologías de la información y la comunicación como herramienta educativa en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en una IPS de la ciudad de Manizales. *Medicas UIS* 2016;29(2):59-70. DOI: 10.18273/revmed.v29n2-2016006
3. Prado-Cucho S, Bende-zú-Quispe G. Uso de tecnologías de la información y comunicación (TIC) para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas. *Revista Médica Herediana* 2013;24(1):82-3. DOI: 10.20453/rmh.v24i1.739
4. Almeida MA, Godoy S, Bernardi CC, Mendes IAC. Factores de no adhesión al tratamiento de la hipertensión arterial. *Enfermería Global* 2016;15(43):1-13. DOI: 10.6018/eglobal.15.3.219601
5. Alpi SV, Quiceno JM, Fernández H, Gaviria AM, Chavarria F, Orozco O. Apoyo social y adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial. *Inf Psicol* 2006;8:89-106.
6. Mills K, Bundy J, Kelly T, Reed J, Kearney P, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. *Circulation* 2016;134(6):441-50. DOI: 10.1161/circulationaha.115.018912
7. Minsal.cl. 2022 [cited 30 May 2022]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
8. www.ilogica.cl I. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial esencial [Internet]. Escuela de Medicina. 2022 [cited 30 May 2022]. Available from: <https://medicina.uc.cl/publicacion/tratamiento-no-farmacologico-la-hipertension-arterial-esencial/>

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.



www.senpe.com