

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 2024. 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 269 € - Instituciones 308 €

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/ Orense 11, 4.º - 28020 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/ Orense, 11, 4.º - 28020 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: nutricion@grupoaran.com
www.nutricionhospitalaria.org
www.grupoaran.com



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

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@ufrofrontera.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)
mdmesea@ugr.es

Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. H. I. U. Niño Jesús (Madrid)
cpedronginer@gmail.com

María 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)
avicyo@hotmail.com

Carmina Wanden-Berghe

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

Marcelá 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)

María 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. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falcao (Revista Brasileira de Nutrição 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. Kliger (Hospital Universitario Austral. Argentina)

L. Mendoza (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

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

S. Muzzo (Universidad de Chile. Chile)

L. A. Nin Alvarez (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

Carol Lorencio Cárdenas

Secretaría

Miguel Ángel Martínez Olmos

Tesorera

Alicia Moreno Borreguero

Coordinador Comité Científico-Educacional

Pilar Matía Martín

Vocales

Cristina Velasco Gimeno

David Berlana Martín

Samara Palma Milla

José Manuel Sánchez-Migallón Montull

COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL

Coordinadora

Pilar Matía Martín

Vocales

Emilia Cancer Minchot

Isabel Ferrero López

Juan Carlos Pérez Pons

María Dolores Ruiz López

Miguel Giribés Veiga

Clara Vaquerizo Alonso

Coordinador Grupos de Trabajo SENPE

María Dolores Ruiz López

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

Vol. 41 Mayo-Junio N.º 3

Jesús Manuel Culebras Fernández. In memoriam
A. García de Lorenzo v Mateos, J. C. Montejo González, J. Álvarez Hernández..... 535

Experiencia clínica en pacientes con fallo intestinal: estudio de cohorte en un hospital de referencia A. Flores-López, L. E. González-Salazar, A. L. Reyes-Ramírez, A. E. Serralde-Zúñiga	538
Estabilidad de mezclas individualizadas de nutrición parenteral neonatal con omega 3 y alto contenido de calcio D. Escuder-Vieco, P. Gomis Muñoz, J. A. Hernández Ramos, M. Á. Bruni Montero, E. Bergón Sendín, J. de la Cruz Bértolo, G. Bustos Lozano	547

Factores asociados al desarrollo de malnutrición por exceso en niños C. Santibáñez Cárcamo, R. Silva Gómez.....	554
Primeras curvas de referencia de grasa corporal para niños y adolescentes macedonios: el estudio MAKFIT D. Bojanic, M. Ljubojevic, S. Gontarev, G. Georgiev, L. A. Velichkovska.....	560
Asociación entre el estado nutricional y la competencia motriz en escolares de la Patagonia chilena P. Cumilef-Bustamante, Ó. Millalongo, M. Díaz-Alvarado, C. Rivera-Gutiérrez, L. Henríquez-Alvear, J. Carcamo-Oyarzun, P. Delgado-Floody.....	567

Impacto del sesgo de memoria en la estimación dietética de adultos mayores medido a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos y registros de pesos de alimentos: estudio transversal en adultos mayores y cuidadores principales
M. Galván, L. I. Arellano-Martínez, I. Ramírez-Silva, C. Ramírez-Ramírez, G. López-Rodríguez, N. I. Cruz-Serrano, V. R. Bezares-Sarmiento, M. E. Rivera-Madrigal 574

Impacto en la pérdida de peso y la composición corporal de una intervención de educación alimentaria asociada al tratamiento con liraglutida para el abordaje de la obesidad	
M. Dearos Sanchis, B. Voltas Arribas, N. Carrasco-Querol, E. Sauras Colón, C. Sánchez Juan	585

Orlando

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 41 Mayo-Junio N.º 3

sumario

Valoración nutricional

- Metabolismo óseo en pacientes valorados para trasplante pulmonar
P. Calmarza, A. Sanz Paris, C. Berrozpe-Villabona, A. Gallego Rojo, J. A. Domingo Morera, M. D. Viñuales Aranda 594
- Un nomograma que combina el índice nutricional pronóstico y el cociente plaquetario linfocitario predice la infección pulmonar postoperatoria tras la gastrectomía radical D2 por cáncer gástrico
X. Ma, X. Lu, X. Jiang, J. Wang, T. Wang, L. Zhang 602

Epidemiología y dietética

- Determinación de la infradeclaración de la ingesta de energía por el método de Goldberg y Black en la cohorte FACSA. Estudio piloto
C. Muñoz-Yáñez, C. A. Molina-Flores, J. O. Guangorena-Gómez 612
- Intervención piloto "online" para mejorar el patrón nutricional y el estilo de vida de las mujeres españolas durante la lactancia
A. Witte Castro, C. Zozaya, S. Ruvira, S. M. Arribas, M. R. López-Giménez, D. Ramiro-Cortijo 619
- Estado nutricional y su relación con el pronóstico de la COVID-19 en pacientes en hemodiálisis
P. Bersano-Reyes, G. Nieto, A. Cana-Poyatos, P. Guerrero Sanz, R. García-Maset, A. García-Testal 628
- Asociación de la calidad de la dieta y el índice de masa corporal en adultos mexicanos: un análisis de pseudopanel
S. Pérez-Tepayo, S. Rodríguez-Ramírez, M. Unar-Munguía, T. Shamah-Levy 636

Otros

- La intervención nutricional individualizada mejora el estado nutricional de los pacientes con cáncer de hígado después de la quimioembolización arterial transcatheter
Q. Sun, H. Yu, T. You, D. Zhang 649
- Efecto causal de los rasgos relacionados con la sarcopenia sobre la aparición y el pronóstico del cáncer de mama: estudio de aleatorización mendeliana bidireccional y multivariable
Z. He, L. Zhu, J. He, X. Chen, X. Li, J. Yu 657

Revisiones

- Efectos preventivos de la dieta elemental para eventos adversos durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago: una revisión sistemática y metaanálisis
H.-N. Lan, X.-Y. Huang, Y. Ge, G.-Y. An, J.-N. Yao, H.-Y. Zhang 666
- ¿Puede la cafeína mejorar tu rendimiento? Efectos psicofisiológicos: una revisión sistemática
N. Saavedra Velásquez, V. Cuadrado Peñafiel, R. de la Vega Marcos 677
- Los registros de pacientes pediátricos con nutrición artificial en el domicilio. La experiencia española
M. Germán Díaz, E. Ramos Boluda, J. M. Moreno Villares 686
- La asociación del metal pesado cadmio con el retraso del crecimiento en los niños: revisión sistemática y metaanálisis
C. Liu, G. Park 690
- Sellado con taurolidina en el fracaso intestinal pediátrico. Guía práctica de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP)
R. Núñez-Ramos, M. Germán Díaz, J. M. Moreno Villares, B. Polo Miquel, J. C. Salazar Quero, V. Cabello Ruiz, S. Redecillas Ferreiro, E. Ramos Boluda y Grupo de Trabajo de Fracaso Intestinal de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP) 702

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 41 Mayo-Junio N.º 3

sumario

Artículo Especial

- Componentes bioactivos del grano integral y su efecto en la salud
L. Valladares, F. Vio..... 706

Caso Clínico del Congreso Anual SENPE

- Tratamiento médico nutricional en la esclerosis lateral amiotrófica: ¿actuamos o reaccionamos?
Un caso clínico y revisión multidisciplinar
J. J. López-Gómez, C. Díaz-Martín, T. Castillo-García, A. Larrad-Sainz, R. M. Gastaldo-Simeón, S. Juarros-Martínez,
L. Leunda-Eizmendi, M. Civera-Andrés, P. Matía-Martín 712

Cartas al Director

- Cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario: evaluación del estado nutricional, lipídico e inflamatorio
en enfermedad renal crónica
M. Zúñiga González 724
- Aplicaciones clínicas del metaanálisis en red: una herramienta para la toma de decisiones clínicas
R. A. Aguilera-Eguía, Á. Roco Videla, H. Fuentes-Barría, V. Pérez-Galdavini..... 726
- Sobrepeso y obesidad en Chile
M. Zúñiga González 728
- Protocolo Vivifrail como método de fortalecimiento muscular en el adulto mayor con fragilidad
J. M. Mancera Alzate, L. M. Rodríguez Vélez 730
- Sarcopenia: consideraciones sobre los criterios y puntos de corte que utilizamos
W. Sepúlveda-Loyola, I. Rodríguez-Sánchez, M. Santillán-Zuta, A. Álvarez-Bustos 732
- El papel de la dieta en interacción multicomponente para personas con fibromialgia, un desafío vigente
A. Lizama-Lefno, Á. Roco-Videla, N. Maureira-Carsalade 734
- Impacto de la nutrición enteral en la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19
M. Zúñiga González 736

Crítica de Libros

- Alimentos para vivir sano
J. M. Moreno Villares..... 738

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

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. 41 May-June No. 3

Editorial

- Jesús Manuel Culebras Fernández. In memoriam
A. García de Lorenzo y Mateos, J. C. Montejo González, J. Álvarez Hernández 535

Original Papers

Artificial nutrition

- Clinical experience in patients with intestinal failure: a cohort study in a third referral hospital
A. Flores-López, L. E. González-Salazar, A. L. Reyes-Ramírez, A. E. Serralde-Zúñiga 538
- Stability of individualized neonatal parenteral nutrition admixtures with fish oil and high calcium content
D. Escuder-Vieco, P. Gomis Muñoz, J. A. Hernández Ramos, M. Á. Bruni Montero, E. Bergón Sendín, J. de la Cruz Bértolo, G. Bustos Lozano 547

Pediatrics

- Factors associated with the development of malnutrition due to excess in children
C. Santibáñez Cárcamo, R. Silva Gómez 554
- First body fat reference curves for Macedonian children and adolescents: the MAKFIT study
D. Bojanic, M. Ljubojevic, S. Gontarev, G. Georgiev, L. A. Velichkovska 560
- Association between weight status and motor competence in schoolchildren from Chilean Patagonia
P. Cumilef-Bustamante, Ó. Millalongo, M. Díaz-Alvarado, C. Rivera-Gutiérrez, L. Henríquez-Alvear, J. Carcamo-Oyarzun, P. Delgado-Floody 567

Nutrition in the elderly

- Impact of memory bias in the dietary estimation of older adults measured through a food frequency questionnaire and weighed food records — A cross-sectional study in older adults and primary caregivers
M. Galván, L. I. Arellano-Martínez, I. Ramírez-Silva, C. Ramírez-Ramírez, G. López-Rodríguez, N. I. Cruz-Serrano, V. R. Bezares-Sarmiento, M. E. Rivera-Madrigal 574

Obesity and metabolic syndrome

- Impact on weight loss and body composition of a food education intervention associated with liraglutide treatment to address obesity
M. Dearos Sanchis, B. Voltas Arribas, N. Carrasco-Querol, E. Sauras Colón, C. Sánchez Juan 585

View
Full
Text

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 41 May-June No. 3

summary

Nutritional evaluation

- Bone metabolism in patients evaluated for lung transplantation
P. Calmarza, A. Sanz Paris, C. Berrozpe-Villabona, A. Gallego Rojo, J. A. Domingo Morera, M. D. Viñuales Aranda 594
- A nomogram combining prognostic nutritional index and platelet lymphocyte ratio predicts postoperative pulmonary infection following D2 radical gastrectomy for gastric cancer
X. Ma, X. Lu, X. Jiang, J. Wang, T. Wang, L. Zhang 602

Epidemiology and dietetics

- Determination of the underreporting of energy intake by the Goldberg and Black method in the FACSA cohort. A pilot study
C. Muñoz-Yáñez, C. A. Molina-Flores, J. O. Guangorena-Gómez 612
- Online pilot intervention to improve nutritional and lifestyle in Spanish breastfeeding women
A. Witte Castro, C. Zozaya, S. Ruvira, S. M. Arribas, M. R. López-Giménez, D. Ramiro-Cortijo 619
- Nutritional status and its relationship with COVID-19 prognosis in hemodialysis patients
P. Bersano-Reyes, G. Nieto, A. Cana-Poyatos, P. Guerrero Sanz, R. García-Maset, A. García-Testal 628
- Association of diet quality and body mass index in Mexican adults: a pseudo-panel analysis
S. Pérez-Tepayo, S. Rodríguez-Ramírez, M. Unar-Munguía, T. Shamah-Levy 636

Others

- Individualized nutritional intervention improves the nutritional status of liver cancer patients after transcatheter arterial chemoembolization
Q. Sun, H. Yu, T. You, D. Zhang 649
- Causal effect of sarcopenia-related traits on the occurrence and prognosis of breast cancer — A bidirectional and multivariable Mendelian randomization study
Z. He, L. Zhu, J. He, X. Chen, X. Li, J. Yu 657

Reviews

- Elemental diet preventative effects for adverse events during chemotherapy in patients with esophageal cancer — A systematic review and meta-analysis
H.-N. Lan, X.-Y. Huang, Y. Ge, G.-Y. An, J.-N. Yao, H.-Y. Zhang 666
- Can caffeine improve your performance? Psychophysiological effects — A systematic review
N. Saavedra Velásquez, V. Cuadrado Peñafiel, R. de la Vega Marcos 677
- The registers of pediatric patients with home artificial nutrition. The Spanish experience
M. Germán Díaz, E. Ramos Boluda, J. M. Moreno Villares 686
- The association of cadmium heavy metal with growth failure in children — A systematic review and meta-analysis
C. Liu, G. Park 690
- Taurolidine lock in pediatric patients with intestinal failure. A practical guideline from the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP)
R. Núñez-Ramos, M. Germán Díaz, J. M. Moreno Villares, B. Polo Miquel, J. C. Salazar Quero, V. Cabello Ruiz, S. Redecillas Ferreiro, E. Ramos Boluda, and Working Group of Intestinal Failure of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) 702

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 41 May-June No. 3

summary

Special Article

Bioactive components of whole grain and their effect on health

L. Valladares, F. Vio 706

Case Report from the Annual SENPE Congress

Medical nutrition therapy in amyotrophic lateral sclerosis — Do we act or react? A case report and multidisciplinary review

J. J. López-Gómez, C. Díaz-Martín, T. Castillo-García, A. Larrad-Sainz, R. M. Gastaldo-Simeón, S. Juarros-Martínez, L. Leunda-Eizmendi, M. Civera-Andrés, P. Matía-Martín 712

Letters to the Editor

Cinacalcet in secondary hyperparathyroidism: evaluation of nutritional status, lipid and inflammatory in chronic kidney disease

M. Zúñiga González 724

Clinical applications of network meta-analysis — A tool for clinical decision making

R. A. Aguilera-Eguía, Á. Roco Videla, H. Fuentes-Barría, V. Pérez-Galdavini 726

Overweight and obesity in Chile

M. Zúñiga González 728

Vivifrail protocol as a method of muscle strengthening in frail older adults

J. M. Mancera Alzate, L. M. Rodríguez Vélez 730

Sarcopenia: considerations about the criteria and cut-off points utilized

W. Sepúlveda-Loyola, I. Rodríguez-Sánchez, M. Santillán-Zuta, A. Álvarez-Bustos 732

The role of diet in multicomponent interaction for people with fibromyalgia, a current challenge

A. Lizama-Lefno, Á. Roco-Videla, N. Maureira-Carsalade 734

Impact of enteral nutrition on mortality of patients hospitalized with COVID-19

M. Zúñiga González 736

Book Review

Alimentos para vivir sano

J. M. Moreno Villares 738



Jesús Manuel Culebras Fernández. In memoriam

Jesús Manuel Culebras Fernández. In memoriam

Resulta muy difícil hacer una semblanza acertada de nuestro maestro, amigo y compañero Jesús Manuel Culebras Fernández, sin cometer algún error por omisión dada su intensa y rica vida profesional y personal. Su estrecho vínculo con nuestra revista *Nutrición Hospitalaria*, por haber sido su fundador y director durante 35 años, añaden un plus imprescindible de agradecimiento y de cuidado en el relato.

El Ilustrísimo Prof. Dr. Jesús Manuel Culebras Fernández (Madrid 1946-2024) estudió en el Instituto Británico de Madrid.



Cursó la carrera de Medicina en la Universidad de Madrid (1963-1969). Desde 1969 hasta 1974 hizo la residencia en Cirugía de Aparato Digestivo en la Fundación Jiménez Díaz. Acabada la residencia se trasladó a la Universidad de Harvard, Hospital Peter Bent Brigham donde, junto al Prof. Francis D. Moore, amplió su formación dedicándose fundamentalmente a la nutrición artificial, al metabolismo quirúrgico y a la composición corporal (destacando el “índice de hidratación”, descubierto por él durante esta estancia).

De regreso a España ocupó una Jefatura de la Sección de Cirugía en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (1976-1979) hasta trasladarse en 1979 al Hospital Princesa Sofía (actualmente Hospital Universitario de León) donde ejerció como Jefe de Servicio hasta su jubilación en 2013.

En su discurso “*Medio Siglo de Nutrición Artificial*” pronunciado en calidad de Académico de Número, el día 2 de febrero de 2024, en la Solemne Sesión Inaugural del Curso Académico en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, el Dr. Culebras relata cómo gestó la fundación de la entonces denominada *Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* (hoy, *Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, SENPE*), siendo registrada en el entonces Ministerio de Gobernación el 3 de noviembre de 1977. Esta sociedad ha tenido durante sus más de 40 años de existencia una importante actividad científica, organizando hasta la fecha 38 congresos nacionales, así como reuniones, grupos de trabajo y publicaciones, habiendo contribuido de una forma clara al desarrollo del conocimiento en el campo de las ciencias de la nutrición y el metabolismo en diferentes situaciones clínicas.

La revista *Nutrición Hospitalaria* fue una idea que se gestó durante la estancia estadounidense del Dr. Culebras, ante la necesidad de compartir el conocimiento en torno a las nuevas técnicas de alimentación artificial y su uso por los más ilustrados cirujanos del momento. En 1979, se publicó el primer *Boletín de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* y, en 1982 se sustituyó por la *Revista de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* para, finalmente, transformarlo (en 1985) en la revista *Nutrición Hospitalaria*. Con su comprometida dirección, el Dr. Culebras consiguió adaptarla a los ritmos y exigencias marcados por la comunidad científica y las tendencias de los procesos editoriales, siendo incorporada paulatinamente a las bases

editorial

de datos y repositorios más importantes (Aidslite, Cancerlit, Chemical Abstracts, CINAHL, CUIDATGE, IBECS, IBIDS, Índice Médico Español, ISI Web of Knowledge, Cochrane BVS, EMBASE (Excerpta Medica), ENFISPO, JCR Science Edition, La Biblioteca Cochrane Plus, MEDES, MEDLINE (Index Medicus), SCOPUS, The Cochrane Library, Toline, Vence NUTRICION. El texto íntegro de *Nutrición Hospitalaria* se recoge en los repositorios de: Dialnet, DOAJ, E-LIS, Latindex, SciELO, Redalyc y otros.

Hoy podemos decir con orgullo, gracias a su dedicación, que *Nutrición Hospitalaria* es órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), del Centro Internacional Virtual de Investigación en Nutrición (CIVIN), de la Federación Latino Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (FELANPE), de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) y de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). La revista fue premiada por la Real Academia Nacional de Medicina en 2001. La Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT) otorgó a la revista *Nutrición Hospitalaria* el certificado de Revista Excelente en 2011.

Además de su gestión al frente de *Nutrición Hospitalaria*, Jesús Culebras perteneció al comité editorial de múltiples revistas científicas: *Nutrition*, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *Clinical Nutrition*, *Cirugía Española*, *SECLA-Endosurgery*, *Revista Española de Enfermedades de Aparato Digestivo*, *Nutrición y Obesidad*, *Brazilian Journal of Clinical Nutrition*, *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas* y *Journal of Clinical Nutrition and Dietetics*.

Como docente el Prof. Culebras Fernández impartió clases de doctorado en la Universidad de León y en la Escuela de Enfermería de la misma ciudad. Fue profesor honorario de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Universidad de Albacete, habiéndose acreditado como profesor titular de cirugía en 2010.

En investigación, colaboró con el Instituto de Biomedicina (BIOMED) de la Universidad de León, publicando como autor o coautor varios libros y más de 160 trabajos originales de investigación en cirugía, nutrición artificial, metabolismo intermediario, hepatología, composición corporal, infección quirúrgica, técnicas quirúrgicas y bibliometría.

Durante su activa vida profesional participó en un importante número de eventos científicos, cursos, congresos, reuniones científicas, a lo largo de al menos 4 continentes (Europa, Asia, África y las 2 Américas). Siempre consiguió que todo pareciese fácil, pero a su inteligencia y conocimientos también ayudaba un manejo excepcional de los idiomas inglés y ruso.

Organizó, siempre con éxito, diversos congresos en calidad de secretario (Sociedad Española de Aparato Digestivo, León 1982) o de presidente: SENPE (II Congreso en 1995 y XIX Congreso en 2003); Sociedad Española de Nutrición (SEN) en 2003; Congresos de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas (SEIQ) en 1996 y 2012, y el Congreso de la Sociedad Europea de Infección Quirúrgica (SIS-E) en 2011 en León.

Su naturaleza infatigable por aprender e investigar, en definitiva, por aumentar el conocimiento, le llevó, en el trienio de 1989 a 1992, a liderar el Proyecto de Investigación EUROPAN, financiado por la Comunidad Europea (COMAC-BIO) con participación de 42 grupos de investigación internacionales. La UE publicó el informe técnico del proyecto EUROPAN en el libro editado por C. Baya, *Biomedical and Health Research* en 1994. En 1992 organizó el Primer Encuentro Hispano Ruso de Nutrición Artificial en Barcelona.

Entre sus distinciones figuran también las de haber sido Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Asturias y León desde 1993 y, como ya hemos comentado anteriormente, Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid desde 2008.

Tampoco queremos olvidar que durante 10 años fue presidente del Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) del Área de León (2003-2013) y presidente de la Sociedad Europea de Infección Quirúrgica en 2012.

Finalmente, cabe hacer una mención a dos de los múltiples premios y menciones que recibió en congresos nacionales e internacionales. Por su importancia, y por el especial valor que él les daba, queremos destacar el Premio Carolyn & Henry Cate de la Universidad de Harvard en 1976 y el Premio a la Trayectoria Científica (SENPE, 2006).

A nadie de los que le conocimos de cerca se nos escapa el tiempo, la energía, la ilusión y el trabajo que Jesús dedicó a potenciar la SENPE y, muy especialmente, *Nutrición Hospitalaria*. Por todo ello estaremos siempre agradecidos a nuestro Presidente de Honor.

Para destacar su saber hacer en nuestra sociedad, adaptada a los tiempos recientes como Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo, aun manteniendo las mismas siglas SENPE, en 2010, en su honor, como muestra de máximo reconocimiento se creó el premio "Lección Jesús Culebras" —de carácter anual—, que se imparte durante la celebración de los congresos de SENPE y se adjudica a los "notables" en los diferentes aspectos de nutrición y metabolismo. Jesús se sentía recompensado con este reconocimiento y muy feliz al colaborar cada año en la elección del galardonado, así como protagonizando la entrega del mismo.

Esto es solo una pequeña muestra de su legado que se ha extendido internacionalmente y que estamos seguros se mantendrá vivo en SENPE y especialmente en FELANPE (Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo) donde es una persona querida y admirada, todo un referente en el mundo de la Nutrición Clínica. La declaración de Montevideo en 2006 fue uno de sus logros compartidos con la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (SLAN) y FELANPE.

Lo que a lo mejor muchos no saben es que Jesús era un enamorado de la literatura, especialmente de Miguel de Cervantes, con especial vinculación a su gran obra *Don Quijote de la Mancha* y como tal un soñador, un luchador, un innovador valiente que apostó siempre por la riqueza intelectual y emocional en la vida. Estamos seguros que haría suyas las palabras de Don Quijote definiendo su destino en la vida: *"Soñar el sueño imposible, luchar contra el enemigo imposible, correr donde valientes no se atrevieron, alcanzar la estrella inalcanzable. Ese es mi destino"*.

Querido Jesús, GRACIAS por tu trabajo, entusiasmo, bonhomía, generosidad por compartir tus sueños y tu tenacidad para construir un espacio de debate multidisciplinar de la Nutrición Clínica. Todos tenemos anécdotas tuyas que recordar, momentos que nos contagian tus ganas de vivir y tus ilusiones personales y profesionales. Tus acciones vinculadas a *Nutrición Hospitalaria* y a SENPE quedarán en nuestra memoria colectiva, en todos y cada uno de los miembros de la familia SENPE.

Jesús, descansa en paz con el convencimiento de haber realizado una labor excelente, original y meticulosa, en la que pusiste la vida y nunca cejaste en tu buen hacer.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Abelardo García de Lorenzo y Mateos¹, Juan Carlos Montejo González², Julia Álvarez Hernández³

¹*Catedrático Emérito de Medicina Intensiva. Universidad Autónoma de Madrid. Académico de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Socio de Honor de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo. Premio SENPE "Lección Jesús Culebras" 2016.*

²*Académico de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Socio de Honor de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo. Premio SENPE "Lección Jesús Culebras" 2020.*

³*Presidente de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo. Premio SENPE "Lección Jesús Culebras" 2018*



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Nutrición artificial

Experiencia clínica en pacientes con fallo intestinal: estudio de cohorte en un hospital de referencia

Clinical experience in patients with intestinal failure: a cohort study in a third referral hospital

Adriana Flores-López, Luis E. González-Salazar, Ana L. Reyes-Ramírez, Aurora E. Serralde-Zúñiga

Servicio de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: el fallo intestinal (FI) es un fallo orgánico clasificado en tres tipos (I-III). Condiciona incapacidad para absorber los nutrientes y agua, por lo que se requiere nutrición parenteral (NP).

Objetivo: evaluar las características de pacientes hospitalizados con FI y su asociación con desenlaces clínicos y nutricionales.

Métodos: cohorte histórica de adultos hospitalizados con FI y NP. Se registraron variables del proceso de atención nutricia (tamizaje, antropométricas, bioquímicas, clínicas, nutricionales), mortalidad y estancia hospitalaria.

Resultados: se incluyeron 697 pacientes, de 56 (41-68) años, 327 mujeres (46,8 %) e índice de masa corporal (IMC) 22,4 (18,3-25,9). Diagnóstico: 577 pacientes FI-I, 96 FI-II y 24 FI-III. Las causas más frecuentes fueron las neoplasias malignas en FI-I (26,7 %) y FI-II (21,9 %) y las complicaciones quirúrgicas en FI-III (37,5 %). La fisiopatología más común en todos los tipos de FI fueron desórdenes de la motilidad (40,6 % en FI-I, 43,8 % en FI-II y 33,8 % en FI-III), con elevado riesgo nutricional (92,4 %) y de realimentación (65,6 % alto y muy alto). En el FI agudo (FI-I), en comparación con la prolongada (FI-II/FI-III), se tiene un mayor IMC ($p = 0,039$) y grasa visceral ($p = 0,041$) y están sobrehidratados ($p = 0,014$), pero cuentan con un menor ángulo de fase ($p = 0,004$) y tienen porcentaje de adecuación menor de lo que se prescribe en relación a su gasto energético ($p < 0,001$).

Conclusiones: durante el proceso de atención nutricia existen diferencias entre los tipos de FI, que son relevantes para optimizar su manejo multidisciplinario y evitar las complicaciones relacionadas.

Palabras clave:

Fallo intestinal. Soporte nutricional. Nutrición parenteral. Desnutrición. Hospitalización.

Abstract

Introduction: intestinal failure (IF) is an organic failure classified into three types (I-III); it conditions inability to absorb nutrients and water, so parenteral nutrition (PN) is required.

Objective: to evaluate the characteristics of hospitalized patients with IF, and their association with clinical and nutritional outcomes.

Methods: historical cohort of hospitalized adults with IF and PN. Variables of the nutritional care process (screening, anthropometric, biochemical, clinical, nutritional), mortality and hospital stay were recorded.

Results: six hundred and ninety-seven patients aged 56 (41-68) years, 327 women (46.8 %), with body mass index (BMI) 22.4 (18.3-25.9), were included. Diagnosis: 577 patients with IF-I, 96 patients with IF-II, and 24 patients with IF-III. The most frequent causes were malignant neoplasms, IF-I (26.7 %) and surgical complications in IF-II (21.9 %) and IF-III (37.5 %). The most common pathophysiology in all types of IF was motility disorders (40.6 % in IF-I; 43.8 % in IF-II; 33.8 % in IF-III). The majority of patients had high nutritional risk (92.4 %) and refeeding syndrome (65.6 % high and very high). In acute IF (FI-I) compared to prolonged IF (FI-II/FI-III) there is a higher BMI ($p = 0.039$), visceral fat ($p = 0.041$) and over-hydration ($p = 0.014$), but they have a smaller phase angle ($p = 0.004$), with a lower adequacy percentage than what is prescribed in relation to their energy expenditure ($p < 0.001$).

Conclusions: during the nutritional care process there are differences between the types of IF, which are relevant to optimize their multidisciplinary management and avoid related complications.

Keywords:

Intestinal failure. Nutritional support. Parenteral nutrition. Malnutrition. Hospitalization.

Recibido: 02/09/2023 • Aceptado: 08/12/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo

Flores-López A, González-Salazar LE, Reyes-Ramírez AL, Serralde-Zúñiga AE. Experiencia clínica en pacientes con fallo intestinal: estudio de cohorte en un hospital de referencia. Nutr Hosp 2024;41(3):538-546
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04915>

Correspondencia:

Aurora E. Serralde-Zúñiga. Servicio de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiróga, 15. Col. Belisario Domínguez Sección XVI. 14080 Tlalpan, Ciudad de México. México
e-mail: aurora.serraldez@incmnsz.mx

INTRODUCCIÓN

El fallo intestinal (FI) se define como la pérdida de la función para tener la absorción adecuada de los nutrimentos, el agua y los electrolitos. Requiere de la suplementación intravenosa de líquidos y/o nutrición parenteral (NP) para mantener la salud y/o el crecimiento. Desde el punto de vista funcional, el FI se clasifica en tres tipos según la gravedad, la duración de la afección y los trastornos metabólicos presentes. El FI tipo I (FI-I) es autolimitado y de rápida resolución, suele ocurrir después de una cirugía o enfermedad crítica y el tratamiento se enfoca en recuperar la homeostasis, superar la fase aguda y resolver el origen que la condicionó. El FI tipo II (FI-II) es una condición aguda prolongada (semanas a meses), frecuente en pacientes previamente sanos y asociado a complicaciones infecciosas y metabólicas complejas que los mantiene inestables. El tratamiento se centra en resolver la sepsis y corregir la disfunción orgánica y el FI. El tipo III (FI-III) es crónico (meses o años) y se presenta en pacientes metabólicamente estables que pueden estar en casa con NP. Además, se presenta posterior a la resección intestinal múltiple o enfermedad sistémica o gastrointestinal severa, y también, como resultado de enfermedad terminal por cáncer intraabdominal o pélvico. Cuando se asocia con enfermedad benigna es reversible y el 20-50 % de los pacientes logra el retiro de la NP (1-3).

Esta condición es un tipo raro de fallo orgánico y la incidencia de cada uno de los tipos es difícil de cuantificar, ya que no se tienen registros claros. En Europa, se estima una incidencia anual de nueve y dos casos por millón de habitantes de FI-II y de FI-III, respectivamente (4), y fue incluido como enfermedad rara (ORPHA:294422) (5). Existen guías internacionales para el manejo del FI para el paciente hospitalizado y ambulatorio (6,7). La eficacia de la atención nutricional ha sido ampliamente documentada e incluso recientemente considerada como un derecho humano (8). En el ámbito hospitalario, es importante tomar en consideración el proceso de atención nutricia para el tamizaje, la evaluación, la intervención y el monitoreo constante de los pacientes (9).

El soporte nutricional debe estar acompañado de la reposición hidroelectrolítica en función de las pérdidas que se producen en problemas como diarrea, fistulas, fiebre. Se debe vigilar el aporte de líquidos, glucosa y electrolitos, especialmente al inicio de la NP, para evitar complicaciones como el síndrome de realimentación (3). Las guías internacionales recomiendan una prescripción individualizada y el uso de la calorimetría indirecta o de ecuaciones de predicción de gasto energético en reposo (GER) para el cálculo de requerimientos y del aporte nutrimental que los cubra (10).

Por otro lado, el monitoreo de las medidas antropométricas y bioquímicas es un indicador que determina la eficacia de la intervención nutricia. Además de las mediciones tradicionales como el peso, el índice de masa corporal (IMC) o las circunferencias corporales, la composición corporal es estimada con la bioimpedancia eléctrica multifrecuencia, que tiene buena correlación con los estándares de referencia (11) e incluso algunos de sus

parámetros, como el ángulo de fase (AF), han sido considerados indicadores pronósticos (12). El objetivo del presente estudio fue evaluar las características de una cohorte de pacientes hospitalizados con FI y su asociación con los desenlaces clínicos de mortalidad, estancia intrahospitalaria (EIH) e indicadores nutricionales (riesgo nutricio, riesgo de realimentación, composición corporal y gasto energético en reposo).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte histórica en un hospital de referencia de tercer nivel de enero de 2019 a junio de 2022. Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, hospitalizados con diagnóstico de FI y con soporte nutricio con NP. El estudio fue aprobado por el comité institucional de ética e investigación en humanos (*n.*°1705). Se garantizó la confidencialidad y seguridad de la información privada de los sujetos incluidos en el estudio creando una base de datos electrónica protegida mediante la codificación de las variables.

La atención nutricional estuvo a cargo de un equipo multidisciplinario de soporte nutricio y se registraron las variables relacionadas: tamizaje nutricional y riesgo de realimentación y evaluación nutricional (variables antropométricas, bioquímicas, clínicas, requerimientos y prescripción nutricional) (13). Se obtuvieron del expediente electrónico los datos clínicos para establecer la fisiopatología y causa del FI, considerando los diagnósticos médicos establecidos, así como seguimiento, EIH y mortalidad.

El tamizaje nutricional (NRS-2002, Nutritional Risk Screening 2002) se realiza en las primeras 24 horas de ingreso por personal capacitado para determinar la presencia de riesgo nutricio (≥ 3 puntos) (14).

El riesgo de realimentación se evalúa al ingreso según el algoritmo que considera la pérdida de peso involuntaria, el IMC, la baja o nula ingesta energética, las concentraciones bajas de electrolitos y el diagnóstico (15).

En cuanto a las variables antropométricas, se registraron el peso y la talla con una báscula y estadímetro digital y se calculó el IMC ($\text{peso}/\text{talla}^2$). Los datos de composición corporal fueron medidos con equipo de bioimpedancia eléctrica multifrecuencia (InBody S10; InBody Co., Ltd., Seúl, Corea). Se trata de un método no invasivo basado en el paso de corriente alterna a través del cuerpo y sus interacciones con células y tejidos; produce lecturas de resistencia y de reactancia, con las cuales se calculan variables como el AF, la relación de agua extracelular (AEC) y agua corporal total (ACT), así como diversos valores de composición corporal útiles en la práctica clínica (16). Para esta medición, el paciente se mantiene en decúbito, se le colocan electrodos en ambas manos y pies y el equipo registra las mediciones completas en aproximadamente un minuto.

Con respecto a las variables bioquímicas, se registraron al ingreso y a los 21 días (en los pacientes que continuaban con NP) los valores de las pruebas de función hepática, química sanguínea, proteína C reactiva (PCR) y electrolitos séricos. Dichos

análisis de llevaron a cabo en el laboratorio central a través de ensayos colorimétricos enzimáticos como glucosa hexoquinasa para la medición de glucosa, las pruebas de funcionamiento hepático con la técnica UVP5P y la PCR con inmunoturbidimetría.

El método de hexoquinasa usa suero de la muestra obtenida, la cual se desproteiniza con hidróxido de bario y sulfato de zinc; la glucosa que contiene la muestra reacciona con ayuda de la enzima hexoquinasa para formar glucosa-6-fosfato (G6F). Posteriormente, la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa actúa sobre la G6F en presencia de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP+) para formar dihidronicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) o NADH y 6-fosfogluconato. La cantidad de NADPH o NADH se mide con una absorbancia de 340 nm, siendo esta la cantidad proporcional de glucosa contenida en la muestra (17).

La técnica UVP5P, también conocida como IFCC, actúa cuando, por ejemplo, la alaninotransferasa (ALT) cataliza la reacción entre la L-alanina y el 2 oxoglutarato formando piruvato y L-glutamato. El piruvato es, consecuentemente, reducido por NADH por la lactato deshidrogenasa (LDH) para formar L-lactato y NAD+; la proporción oxidada de NADH es equivalente a la actividad catalítica de ALT y se determina midiendo la reducción de la absorbancia (18). Por último, el ensayo de inmunoturbidimetría se basa en la aglutinación de la PCR con partículas de látex que se unen con anticuerpos monoclonales anti-PCR y, como resultado, se forman agregados que se miden por turbidimetría (19).

La calorimetría indirecta es un método no invasivo llevado a cabo con el paciente en decúbito. Se le coloca una mascarilla que cubre la nariz y la boca, en reposo durante 30 minutos, para estimar a través del intercambio respiratorio de oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) los valores del GER y el cociente respiratorio ($RQ = VCO_2/VO_2$), a fin de establecer la proporción de sustratos oxidados (hidratos de carbono, proteína y lípidos) (20). Se utilizó para ello el monitor metabólico Quark Ergo (Cosmed, Rome, Italy).

Para la prescripción nutricional se obtuvieron los valores de la indicación de la NP (energía, macronutrientes totales por kg de peso actual y porcentaje de distribución). Se consideraron el GER y la energía prescrita y se calculó el porcentaje de adecuación (21).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan en frecuencias y porcentajes y se analizó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se presentan en media y desviación estándar (DE) y, en caso contrario, como mediana y rango intercuartil (RIC). Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y para las cuantitativas con distribución normal, la prueba t de Student para muestras relacionadas, t de Student para muestras independientes o Anova de una vía, según el caso. Para las variables no paramétricas se emplearon las pruebas de Wilcoxon, U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según el caso. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows (22).

RESULTADOS

Fueron elegibles 734 ingresos hospitalarios de pacientes que recibieron soporte nutricional con NP. Se excluyeron 18 que no tuvieron diagnóstico de FI y 19 por motivos de reingresos hospitalarios. Finalmente, se incluyeron 697, la mediana de edad fue de 56 (41-68) años y 327 fueron mujeres (46,8 %), con IMC de 22,4 (18,3-25,9). El diagnóstico fue: FI-I en 577 (82,8 %) pacientes, FI-II en 96 (13,8 %) y FI-III en 24 (3,4 %). Fallecieron 157 (22,5 %) pacientes durante el internamiento, de 59 (45-69) años vs. 55 (39-67) años en los que sobrevivieron ($p = 0,033$). La figura 1 muestra la clasificación de los pacientes de acuerdo a los diferentes tipos de FI, así como la proporción de pacientes que murieron en cada grupo, sin diferencia significativa entre ellos ($p = 0,283$).

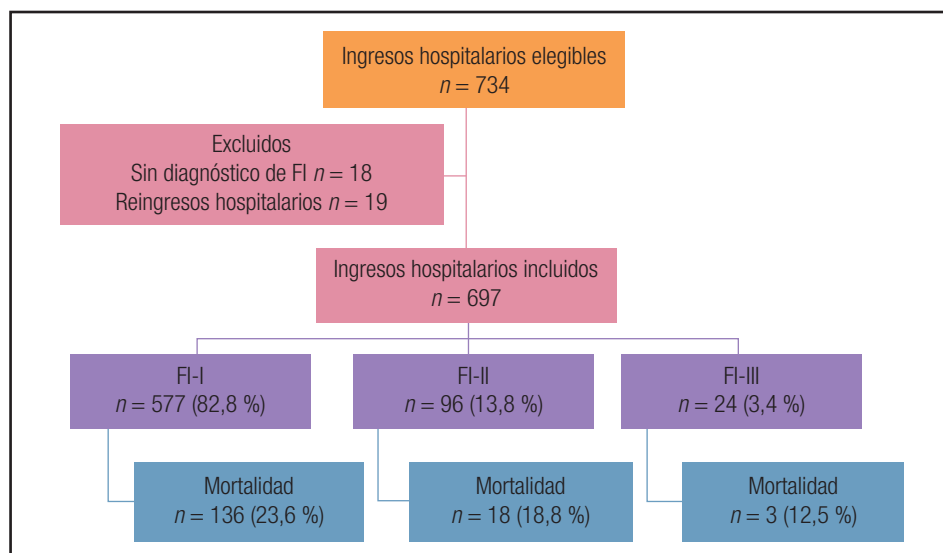


Figura 1.

Diagrama del estudio. Se muestra la clasificación de los pacientes hospitalizados incluidos en el estudio en los diferentes tipos de fallo intestinal (FI) y la mortalidad en cada grupo (FI-I: fallo intestinal tipo I; FI-II: fallo intestinal tipo II; FI-III: fallo intestinal tipo III).

Los pacientes al ingreso tuvieron elevado riesgo nutricio (92,4 %) y de realimentación (65,6 % alto y muy alto). La tabla I muestra las características de los pacientes al ingreso de acuerdo con los diferentes tipos de FI; en ella se observan diferencias significativas entre los grupos con respecto a la duración de la NP, la estancia hospitalaria y el IMC. Del total de pacientes, la causa más frecuente de FI fueron las neoplasias malignas, en 180 pacientes (25,1 %), y como mecanismo fisiopatológico, los desórdenes de la motilidad, en 289 pacientes (40,4 %). En la figura 2 se muestran las diferencias en la causa o condición que origina el FI ($p = 0,008$) y la fisiopatología ($p < 0,001$) asociada entre los tipos de FI.

En la tabla II se muestra la comparación de las variables bioquímicas al ingreso y después de 21 días con NP en aquellos pacientes que continuaban alimentándose por esta vía, independientemente del tipo de FI. Se documentó que ALT, aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), glucosa y nitrógeno ureico (BUN) aumentaron, mientras que bilirrubinas, creatinina y PCR disminuyeron en este periodo. En cuanto a los resultados de composición corporal la tabla III y la figura 3 muestran que el peso y la grasa visceral de los pacientes con FI-I son significativamente menores que en aquellos que tuvieron más

de 21 días con NP (F-II/III); en contraste, aquellos con FI-I tienen mayor retención hídrica y menor AF.

Por último, aunque la energía prescrita por kg peso es similar entre los grupos, cuando se comparó con el GER estimado por calorimetría indirecta para identificar el porcentaje de adecuación, es decir, si la prescripción de energía en la NP correspondía con lo que el paciente requería según este método, se encontraron datos interesantes. La tabla IV muestra las diferencias entre los pacientes con FI-I vs. F-II/III. En estos últimos, se prescribió mayor aporte de energía y macronutrientos; utilizan en mayor proporción proteína para la producción de energía, es decir, como sustrato oxidado. Asimismo, el porcentaje de adecuación con relación a su GER, gramos totales y por kg de peso de cada uno de los macronutrientos, fue significativamente mayor también.

DISCUSIÓN

La determinación de la epidemiología del FI es compleja, ya que está relacionada con otras patologías y la resolución puede ser variable. La atención y el seguimiento de estos pacientes requieren la intervención de diversos profesionales de la salud y

Tabla I. Características al ingreso hospitalario de los pacientes con fallo intestinal

Variables cualitativas	FI-I Frecuencia (porcentaje)	FI-II Frecuencia (porcentaje)	FI-III Frecuencia (porcentaje)	Valor <i>p</i>
<i>Sexo</i>				
Mujer	271 (47,0)	46 (47,9)	10 (41,7)	0,859
Hombre	306 (53,0)	50 (52,1)	14 (58,3)	
<i>Riesgo nutricional</i>				
Sin riesgo	45 (7,8)	6 (6,3)	1 (4,2)	0,713
Con riesgo	532 (92,2)	90 (93,8)	23 (95,8)	
<i>Riesgo de síndrome de realimentación</i>				
Sin riesgo	96 (16,6)	12 (12,5)	5 (20,8)	0,709
Riesgo bajo	101 (17,5)	21 (21,9)	5 (20,8)	
Riesgo alto	279 (48,4)	49 (51,0)	12 (50,0)	
Riesgo muy alto	101 (17,5)	14 (14,6)	2 (8,3)	
Variables cuantitativas	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Valor <i>p</i>
Edad (años)	56 (42-68)	51 (35-67) ± 18,2	50 (38-63)	0,092
Días con NPT	8 (4-13)	33 (25-53)	31 (14-56)	< 0,001
EIH (días)	22 (14-40)	50 (36-81)	49 (20-65)	< 0,001
Estatura (cm)	162 (154-170)	163 (157-170)	168 (161-171)	0,024
Peso (kg)	58,0 (47,2-70,0)	56,0 (45,0-67,8)	51,0 (42,0-74,8)	0,273
Peso ideal (kg)	60,4 (53,7-66,4)	60,0 (55,1-66,5)	63,4 (55,7-67,1)	0,327
IMC	22,6 (18,5-26,0)	21,2 (17,3-24,6)	19,6 (15,2-24,5)	0,017

Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de Chi-cuadrado, mientras que las variables cuantitativas se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. FI: fallo intestinal; RIC: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; NPT: nutrición parenteral total; EIH: estancia intrahospitalaria.

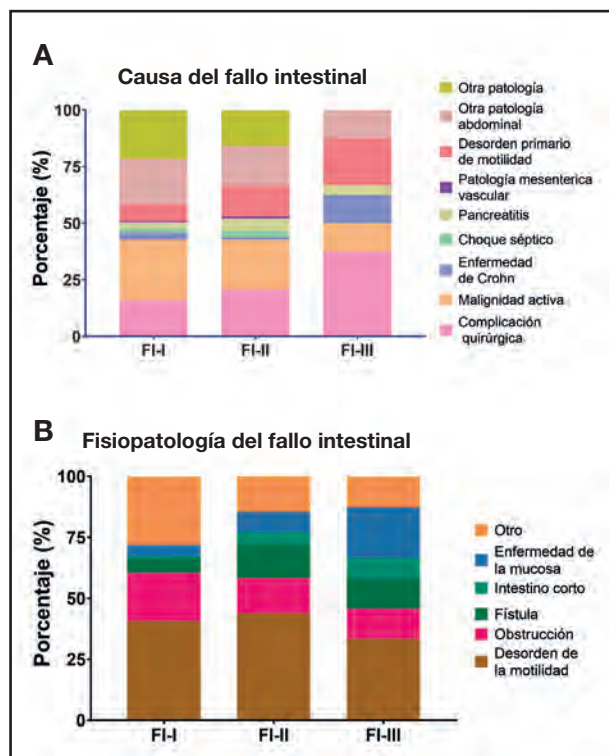


Figura 2.

Comparación de la causa (A) y fisiopatología (B) del fallo intestinal entre los diferentes grupos de los pacientes del estudio. Se muestra la comparación realizada con la prueba de Chi-cuadrado, que evidenció que existen diferencias significativas ($p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente) (FI-I: fallo intestinal tipo I; FI-II: fallo intestinal tipo II; FI-III: fallo intestinal tipo III).

el soporte nutricional con NP es parte indispensable del tratamiento (23). Se estima que aproximadamente el 2 % de los pacientes en los hospitales recibe NP y alrededor del 60 % corresponde a FI aguda (24). Se ha buscado ampliar el conocimiento de esta condición y la colaboración en estudios multicéntricos (25-28), en especial, del FI-III por su rareza, de ahí nuestro interés en documentar la experiencia en su atención, al colaborar en algunas de estas iniciativas por pertenecer a una institución de referencia nacional de enfermedades relacionadas que la condicionan.

La distribución de los tipos de FI encontrada en este estudio estuvo acorde a lo reportado en la literatura con estudios multicéntricos como los mencionados y con otros reportes de experiencia local (29), en los que la proporción y mortalidad de los pacientes con FI-I fueron mayores que las de FI-II, mientras que la menor correspondió a los clasificados como FI-III, relacionada con la estabilidad que tienen los pacientes por definición y las patologías que la originan. Sin embargo, fue menor a la mortalidad reportada por Enríquez-Sánchez y cols., ya que en pacientes con FI-I fue del 55,6 %; con FI-II, del 25,8 %; y con FI-III, del 50 % (30).

Otro estudio realizado por Reitman Blaser y cols. reportó resultados similares a los nuestros, con mortalidad alrededor del 20 % en pacientes con FI aguda (24). Estas diferencias se pueden explicar por la experiencia clínica en el tratamiento del FI, ya que al ser una patología que requiere un manejo multidisciplinario, no siempre es factible que las instituciones cuenten con los recursos humanos y materiales para su tratamiento. Por ello, las estrategias para identificarlo están justificadas, para generar evidencia que contribuya a mejorar su atención y gestión en las instituciones de salud (3), que contribuya en la atención oportuna y adecuada, o bien la referencia a la institución que corresponda.

Tabla II. Comparación de los parámetros bioquímicos a la admisión hospitalaria y a los 21 días de estancia hospitalaria en los pacientes con fallo intestinal

Variables	Admisión Mediana (RIC)	Día 21 Mediana (RIC)	Valor p
Bilirrubina total (mg/dl)	0,630 (0,450-1,20)	0,570 (0,370-1,41)	0,002
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,230 (0,145-0,500)	0,180 (0,115-0,685)	0,038
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0,430 (0,300-0,715)	0,390 (0,205-0,620)	0,007
ALT (mg/dl)	19,1,0 (12,5-38,8)	36,6 (20,1-62,2)	< 0,001
AST (mg/dl)	25,2 (16,3-40,4)	33,0 (20,9-60,8)	0,015
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	91,0 (68,0-184)	199 (142-339)	< 0,001
Albúmina (g/dl)	2,35 (2,13-2,93)	2,61 (2,17-2,84)	0,816
Glucosa (mg/dl)	107 (90,5-128)	121 (102-142)	0,050
Nitrógeno ureico (mg/dl)	23,0 (13,7-31,9)	24,6 (16,4-29,5)	0,027
Creatinina (mg/dl)	0,790 (0,490-1,06)	0,540 (0,395-0,995)	< 0,001
PCR (mg/dl)	9,35 (2,66-18,3)	6,00 (2,51-9,65)	0,051

Las variables se analizaron con la prueba de Wilcoxon. RIC: rango intercuartil; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva.

Tabla III. Comparación de la composición corporal de los pacientes con fallo intestinal

Variables	FI-I n = 20 Media ± DE Mediana (RIC)	FI-II/FI-III n = 25 Media ± DE Mediana (RIC)	Valor p
Peso (kg)	68,0 ± 27,4	56,7 ± 17,9	0,103
IMC	25,8 ± 9,51	20,6 ± 7,19	0,039
Masa musculoesquelética (kg)	23,6 ± 7,79	22,7 ± 6,52	0,647
Masa grasa (%)	29,9 ± 13,3	22,1 ± 12,9	0,054
Grasa visceral (cm ²)	86,1 (53,6-167,4)	55,9 (36,6-113,5)	0,041

Las variables con distribución normal se analizaron con una prueba t para muestras independientes mientras que las de distribución no paramétricas se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal.

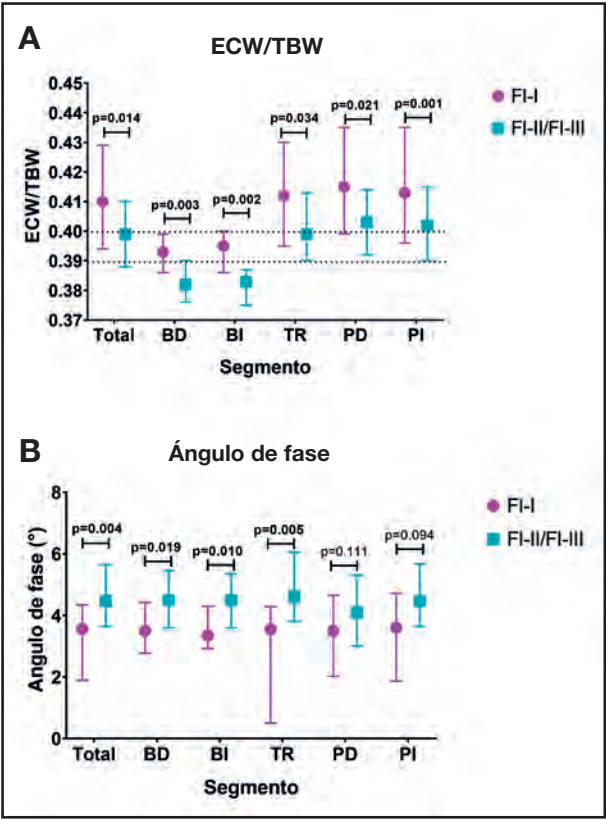


Figura 3. Comparación de la composición corporal segmentada en pacientes con fallo intestinal tipo I (FI-I) y tipo II-III (FI-II/III). A. Relación entre agua corporal extra-celular (AEC) y total (ACT). B. Ángulo de fase total y por segmento corporal. Las variables con distribución normal se analizaron con la prueba t para muestras independientes, mientras que las de distribución no paramétrica se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney (FI-I: fallo intestinal tipo I; FI-II: fallo intestinal tipo II; FI-III: fallo intestinal tipo III; BD: brazo derecho; BI: brazo izquierdo; TR: tronco; PD: pierna derecha; PI: pierna izquierda).

Encontramos diferencias en la EIH. En el caso del FI-I, en la mayoría de los casos se autolimita, por lo que el paciente puede reiniciar alimentación por vía oral o enteral con duración menor de la NP y egreso más temprano. Los pacientes con FI-II tuvieron

una mayor EIH y días con NP, lo que puede deberse a que son pacientes inestables con procesos infecciosos complejos como sepsis abdominal, lo que alarga el proceso de recuperación. Por otro lado, los pacientes con FI-III, a pesar de tratarse de una condición crónica, suelen ingresar por un periodo corto para recibir tratamiento de alguna complicación relacionada con la administración en casa de la NP (infecciones asociadas al catéter, desequilibrio hidroelectrolítico, etc.) o de la enfermedad que condicionó el FI (31).

Los desórdenes en la motilidad (específicamente, diarrea o pseudobstrucción crónica idiopática) corresponden a la fisiopatología más común en los tres tipos de FI. Sin embargo, en los FI-I y FI-II la causa fue la malignidad activa, y en el FI-III las complicaciones quirúrgicas correspondieron a las más frecuentes, lo que puede explicarse por recibir pacientes referidos de otros centros hospitalarios del país para su manejo. Aunque estos resultados difieren de un estudio previo de nuestro grupo de investigación (32), esto se puede deber a que el tamaño de muestra fue menor, en un periodo más corto y con criterios diferentes de inclusión en relación al número de pacientes con respecto a los del presente estudio. Reitman Blaser y cols. publicaron resultados similares en pacientes con FI aguda en los cuales la fisiopatología más común fueron los desórdenes de la motilidad (24).

En el caso de los pacientes con FI-III, al tener un mayor tiempo de afectación y enfermedades que la condicionan más complejas de resolver, el impacto en el estado nutricional es más grave, con menor peso corporal e IMC que los otros tipos. Además, a pesar de que la prescripción de NP en casa cubra sus requerimientos nutricionales, la presencia de estomas de alto gasto, diarrea crónica o fístulas enterocutáneas contribuye a las pérdidas nutrimentales que condicionan un balance energético negativo a largo plazo, o bien, hacen que el apego a la prescripción no sea el óptimo por ser pacientes ambulatorios. Los pacientes con FI-I y FI-II, sin embargo, son pacientes con un diagnóstico más reciente y previamente el tracto gastrointestinal era funcional, por lo que la desnutrición es aguda o menos grave.

De la misma forma, se mostró que el IMC fue diferente entre aquellos pacientes que tenían FI-I, con porcentaje de masa grasa y área de grasa visceral menores en los pacientes con

Tabla IV. Comparación de gasto energético y prescripción nutricia

Variable	FI-I <i>n</i> = 48 Media $\pm$ DE Mediana (RIC)	FI-II/FI-III <i>n</i> = 23 Media $\pm$ DE Mediana (RIC)	Valor de <i>p</i>
<i>Gasto energético en reposo</i>			
Calorías totales (kcal)	1.583 (1.463-1.705)	1.516 (1.311-1.623)	0,786
Por peso (kcal/kg)	29,4 $\pm$ 7,85	29,9 $\pm$ 4,31	0,770
Cociente respiratorio (RQ)	0,840 (0,790-0,878)	0,810 (0,800-0,870)	0,991
Utilización de proteína (%)	13,9 $\pm$ 5,35	17,4 $\pm$ 7,31	0,028
Utilización de HC (%)	39,0 (22,1-52,2)	28,6 (21,5-51,0)	0,325
Utilización de lípidos (%)	49,1 $\pm$ 19,5	48,4 $\pm$ 21,8	0,895
<i>Energía de NP</i>			
Calorías (kcal)	1.190 $\pm$ 485	1.498 $\pm$ 365	0,009
Adecuación con GER (%)	70,2 (56,6-93,8)	105 (86,7-112)	< 0,001
Por peso (kcal/kg)	19,8 (14,9-28,9)	29,3 (26,4-32,6)	0,001
<i>Proteína</i>			
Gramos	60,8 $\pm$ 22,9	73,7 $\pm$ 19,7	0,024
Porcentaje	19,9 $\pm$ 3,51	19,7 $\pm$ 2,05	0,103
Por peso (g/kg)	1,08 (0,809-1,42)	1,52 (1,37-1,63)	0,001
<i>Hidratos de carbono</i>			
Gramos	150 (100-219)	225 (175-250)	0,002
Porcentaje	47,9 $\pm$ 7,42	50,2 $\pm$ 3,23	0,080
Por peso (g/kg)	3,05 $\pm$ 1,27	4,37 $\pm$ 0,986	< 0,001
<i>Lípidos</i>			
Gramos	30,0 (28,5-44,3)	47,0 (40,0-50,0)	0,010
Porcentaje	30,9 $\pm$ 8,39	30,0 $\pm$ 2,60	0,479
Por peso (g/kg)	0,624 (0,401-0,931)	0,916 (0,754-0,980)	0,004

Las variables con distribución normal se analizaron con la prueba *t* para muestras independientes, mientras que las de distribución no paramétrica se midieron con la prueba *U* de Mann-Whitney. FI-I: fallo intestinal tipo I; FI-II: fallo intestinal tipo II; FI-III: fallo intestinal tipo III; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; HC: hidratos de carbono; GER: gasto energético en reposo; NP: nutrición parenteral.

FI-II/III, pero no así en masa muscular, que es lo que usualmente se ve comprometido durante las estancias hospitalarias mayores. Estos resultados son similares a lo encontrado por Kopczynska y cols. (33). Interesantemente, el AF de los pacientes con FI-I fue menor, con retención hídrica, probablemente en relación a las patologías que llevaron a su hospitalización, lo que puede relacionarse, según algunos estudios, con sarcopenia y desenlaces clínicos adversos, como el incremento en la mortalidad (34-36).

En aquellos pacientes con calorimetría indirecta, el porcentaje de adecuación fue del 70 % en los pacientes con FI-I en comparación con el FI-II/III, donde fue del 105 %, probablemente en relación con el tiempo que requieren la NP y la estabilidad metabólica (37).

Se encontraron entre los valores basales y a los 21 días cambios significativos en algunas variables bioquímicas, como la reducción de la PCR, puede que por mejoría en este periodo de las enfermedades de base y, por lo tanto, en la inflamación.

Además del incremento en glucosa, BUN, AST, ALT y FA, siendo las relacionadas con las pruebas de funcionamiento hepático las que han sido descritas por el ayuno (38), disbiosis, sobrealimentación y uso a largo plazo de la NP, aunque aún no parecen relevantes clínicamente al momento de la medición, deben ser monitoreadas periódicamente durante su uso para evitar otras complicaciones relacionadas (39).

A pesar de las limitaciones del estudio por tratarse de una cohorte histórica y no contar en todos los pacientes con mediciones de composición corporal por bioimpedancia y calorimetría indirecta, además de llevarse a cabo durante la pandemia, cuando atendimos pacientes con COVID-19, incluso algunos meses de forma exclusiva, la información presentada puede ser útil para conocer de esta condición que afecta a muchos de los pacientes que atendemos en la práctica clínica, y por ser prácticamente nula la evidencia en nuestro país.

La identificación de la fisiopatología y la causa, así como el adecuado tamizaje nutricional, ayudarán a elaborar el diagnósti-

co y la intervención nutricia correspondientes, el inicio del apoyo nutricional con NP y el monitoreo adecuado, con evaluación de la eficacia y la seguridad para la actualización de las estrategias, hasta cumplir con los objetivos de atención médica y nutricional planteados. De esta manera, el manejo del FI podrá contribuir a los objetivos de reducir su severidad, proporcionar soporte hidroelectrolítico y nutricional adecuado, prevenir y tratar las complicaciones de la enfermedad de base y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes (4).

CONCLUSIONES

Los pacientes con FI tienen riesgo nutricional y de síndrome de realimentación elevados. Las neoplasias malignas (FI-I/II) y las complicaciones quirúrgicas (FI-III) fueron las causas más frecuentes de FI y la fisiopatología en los desórdenes de la motilidad. Los pacientes con FI-I son los atendidos con mayor frecuencia. Por ser autolimitada, la desnutrición documentada es menos grave, reciben NP por periodos más breves, con porcentajes de adecuación menores y EIH más corta, aunque con mayor mortalidad en comparación con los otros tipos de FI. Su reconocimiento es relevante para optimizar su manejo multidisciplinario y evitar las complicaciones relacionadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016;35(2):247-307. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.020
- Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2021;40(9):5196-220. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.07.002
- Pironi L, Corcos O, Forbes A, Holst M, Joly F, Jonkers C, et al. Intestinal failure in adults: recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr* 2018;37(6):1798-809. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.036
- Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Burgos Peláez R, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;34(2):171-80. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
- Orphanet. Insuficiencia intestinal crónica 2023. Acceso: 2 de marzo de 2023. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=294422
- Klek S, Forbes A, Gabe S, Holst M, Wanten G, Irtun O, et al. Management of acute intestinal failure: a position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr* 2016;35(6):1209-18. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.009
- Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN practical guideline: home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2023;42(3):411-30. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.12.003
- Cardenas D, Correia MITD, Ochoa JB, Hardy G, Rodríguez Ventimilla D, Bermúdez CE, et al. Clinical nutrition and human rights. An international position paper. *Clin Nutr* 2021;40(6):4029-36. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.039
- Swan WJ, Vivanti A, Hakel-Smith NA, Hotson B, Orrevall Y, Trostler N, et al. Nutrition care process and model update: toward realizing people-centered care and outcomes management. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(12):2003-14. DOI: 10.1016/j.jand.2017.07.015
- Kight CE, Bouche JM, Curry A, Frankenfield D, Good K, Guenter P, et al. Consensus recommendations for optimizing electronic health records for nutrition care. *Nutr Clin Pract* 2020;35(1):12-23. DOI: 10.1002/ncp.10433
- Smith LO, Olieman JF, Berk KA, Lighthart Melis GC, Earthman CP. Clinical applications of body composition and functional status tools for nutrition assessment of hospitalized adults: a systematic review. *J Parenter Enteral Nutr* 2023;47(1):11-29. DOI: 10.1002/jpen.2444
- Moonen HPFX, Van Zanten ARH. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2021;27(4). DOI: 10.1097/MCC.0000000000000840
- Mundi MS, Nystrom EM, Hurley DL, McMahon MM. Management of parenteral nutrition in hospitalized adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(4):535-49. DOI: 10.1177/0148607116667060
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415-21. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0
- Friedli N, Stanga Z, Calkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: an evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition* 2018;47:13-20. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.007
- Player EL, Morris P, Thomas T, Chan WY, Vyas R, Dutton J, et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle (PA) is a practical aid to nutritional assessment in hospital in-patients. *Clin Nutr* 2019;38(4):1700-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.003
- Dickson LM, Buchmann EJ, Janse Van Rensburg C, Norris SA. The impact of differences in plasma glucose between glucose oxidase and hexokinase methods on estimated gestational diabetes mellitus prevalence. *Sci Rep* 2019;9(1). DOI: 10.1038/s41598-019-43665-x
- Bais R, Philcox M. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD oxidoreductase, EC 1.1.1.27). *J Automat Chem* 1994;16(5):167-82. DOI: 10.1155/S1463924694000210
- Dupuy AM, Badiou S, Descomps B, Cristol JP. Immunoturbidimetric determination of C-reactive protein (CRP) and high-sensitivity CRP on heparin plasma. Comparison with serum determination. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(7):948-9.
- Achamrah N, Delsoglio M, De Waele E, Berger MM, Pichard C. Indirect calorimetry: the 6 main issues. *Clin Nutr* 2021;40(1):4-14. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.06.024
- Derenski K, Catlin J, Allen L. Parenteral nutrition basics for the clinician caring for the adult patient. *Nutr Clin Pract* 2016;31(5):578-95. DOI: 10.1177/0884533616657650
- Corp. I. IBM SPSS Statistics for Windows. 22.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2013.
- Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(2):173-85. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.011
- Reintam Blaser A, Ploegmakers I, Benoit M, Holst M, Rasmussen HH, Burgos R, et al. Acute intestinal failure: international multicenter point-of-prevalence study. *Clin Nutr* 2020;39(1):151-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.01.005
- Iyer K, Nisenholtz M, Gutierrez D, Winkler M, Tappenden K, Seidner D, et al. Disseminating knowledge in intestinal failure: initial report of the learn intestinal failure Tele-ECHO (LIFT-ECHO) Project. *J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(5):1108-12. DOI: 10.1002/jpen.2078
- Pironi L, Steiger E, Brandt C, Joly F, Wanten G, Chambrier C, et al. Home parenteral nutrition provision modalities for chronic intestinal failure in adult patients: an international survey. *Clin Nutr* 2020;39(2):585-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.010
- López Romero-Salazar F, Martínez Montiel P, Lal S. Chronic intestinal failure: an overview and future perspectives. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114(5):251-3. DOI: 10.17235/reed.2022.8827/2022
- Gondolesi GE, Ortega ML, Doeyo M, Buncuga M, Pérez C, Mauriño E, et al. First registry of adult patients with chronic intestinal failure due to short bowel syndrome in Argentina: The RESTORE project. *J Parenter Enteral Nutr* 2022;46(7):1623-31. DOI: 10.1002/jpen.2387
- Ballanada Appaiah NN, Boyle K, Rogers D, Stewart J, Baker M. Intestinal failure: epidemiology, catheter-related sepsis and challenges. *Cureus* 2021;13(7):e16093. DOI: 10.7759/cureus.16093
- Enríquez-Sánchez LB, Carrillo-Gorena MJ, Fernández-Villalobos K. Mortalidad en pacientes con falla intestinal en el Hospital Central del Estado, Chihuahua, México. *Cir Gen* 2020;42(3). DOI: 10.35366/99959
- Pironi L, Steiger E, Joly F, Wanten GJA, Chambrier C, Aimasso U, et al. Intravenous supplementation type and volume are associated with 1-year outcome and major complications in patients with chronic intestinal failure. *Gut* 2020;69(10):1787-95. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318172
- Rosas-Flota X, Castillo-Martínez L, Reyes-Ramírez AL, Osorio Alamillo Y, Murguía Vázquez M, Serralde Zúñiga AE. Short article: frequency, pathophysiology, and clinical classification of intestinal failure type II and III at a tertiary referral center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(1):123-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001280

33. Kopczynska M, Barrett MP, Cloutier A, Farrer K, Taylor M, Burden S, et al. Body composition in patients with type 2 intestinal failure. *Nutr Clin Pract* 2022;37(1):137-45. DOI: 10.1002/ncp.10745
34. Gray J, Kennedy T. Skeletal muscle mass and extracellular water/total body water independently predict phase angle percentile in young men. *Curr Dev Nutr* 2020;4:4141169. DOI: 10.1093/cdn/nzaa056_016
35. Wu H, Ding P, Wu J, Yang P, Tian Y, Zhao Q. Phase angle derived from bioelectrical impedance analysis as a marker for predicting sarcopenia. *Front Nutr* 2022;9:1060224. DOI: 10.3389/fnut.2022.1060224
36. Kammar-García A, Pérez-Morales Z, Castillo-Martínez L, Villanueva-Juárez JL, Bernal-Ceballos F, Rocha-González HI, et al. Mortality in adult patients with fluid overload evaluated by BIVA upon admission to the Emergency Department. *Postgrad Med J* 2018;94(1113):386-91. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135695
37. Wasyluk W, Zwolak A, Jonckheer J, De Waele E, Dabrowski W. Methodological aspects of indirect calorimetry in patients with sepsis - Possibilities and limitations. *Nutrients* 2022;14(5):930. DOI: 10.3390/nu14050930
38. Nishioka H, Yoshizaki A, Imai Y, Higashibeppu N. Starvation-induced liver enzyme elevation after initiation of feeding. *Intern Med* 2019;58(5):749-53. DOI: 10.2169/internalmedicine.1663-18
39. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, et al. Clinical approach to the management of intestinal failure associated liver disease (IFALD) in adults: a position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. *Clin Nutr* 2018;37(6):1794-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.006



Trabajo Original

Nutrición artificial

Stability of individualized neonatal parenteral nutrition admixtures with fish oil and high calcium content

Estabilidad de mezclas individualizadas de nutrición parenteral neonatal con omega 3 y alto contenido de calcio

Diana Escuder-Vieco^{1,2,3}, Pilar Gomis Muñoz⁴, José Antonio Hernández Ramos⁴, Miguel Ángel Bruni Montero⁴, Elena Bergón Sendín^{1,2,3}, Javier de la Cruz Bértolo^{1,2,3}, Gerardo Bustos Lozano^{1,2,3,5}

¹Neonatology Department. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ²Health Research Institute (i+12). Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain.

³RETICS Maternal and Child Health and Development Network, SAMID Network, Ref. RD16/0022. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Gobierno de España. Madrid, Spain. ⁴Department of Pharmacy. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ⁵Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain

Abstract

Introduction: the stability of total parenteral nutrition admixtures for neonates (TPNAn) has been questioned in relation to the interaction between calcium and fish oil emulsions.

Aim: the aim of this study was to check the stability (particle size < 1 µm) of different individualized TPNAn prepared with fish-oil emulsion and containing calcium at concentrations ranging from 10 to 20 mmol/L.

Methods: admixtures analyzed: twelve different formulations with SMOFlipid® 20 % (conserved for 24 h and for 96 h), three formulations with Lipoplus® 20 % (conserved for 96 h) and three formulations with SMOFlipid® 20 % with Multi-12K₁® Pediatric (conserved for 96 h). Two bags were compounded for each formulation and conservation period. Measurements on each admixture bag: particle standardized diameter by laser diffraction technique and pH by a calibrated pH-meter. Data analysis with mixed linear regression models.

Results: maximum particle size was < 0.8 µm for all investigated admixtures. Lipid concentration of 5 g/L and sodium and potassium concentration of 100 mmol/L slightly increased the proportion of particles > 0.6 µm. Ninety six hours storage also increased the percentage of particles > 0.6 µm (+0.143 ± 0.07; $p = 0.038$) but did not influence other parameters. No association with calcium composition was observed. Amino acid content was inversely correlated with pH (-0.83; $p < 0.0001$).

Conclusions: the studied individualized parenteral nutrition admixtures for newborns that contain fish oil emulsions and meet cation requirements are stable for at least 96 hours.

Keywords:

Neonatal parenteral nutrition admixture. Stability. Individualized neonatal parenteral nutrition. Calcium. Fish oil. Laser diffraction technique.

Received: 14/09/2023 • Accepted: 05/01/2024

Author's contributions: DEV: investigation, validation and data curation. PGM: conceptualization, methodology, and supervision. JAH, MABM and EBS: resources. JCB: formal analysis and methodology. GBL: conceptualization, methodology, investigation, data curation, supervision, writing original draft. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding: this research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments: we would like to thank Jesús Carlos Puebla Sánchez (Commercial Director of IESMAT and expert on characterization of particles and emulsions) for his excellent technical support with Mastersizer 3000® Malvern Panalytical.

Conflicts of interest: the authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Escuder-Vieco D, Gomis Muñoz P, Hernández Ramos JA, Bruni Montero MA, Bergón Sendín E, de la Cruz Bértolo J, Bustos Lozano G. Stability of individualized neonatal parenteral nutrition admixtures with fish oil and high calcium content. *Nutr Hosp* 2024;41(3):547-553
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04931>

Correspondence:

Pilar Gomis Muñoz. Department of Pharmacy. Hospital Universitario 12 de Octubre. Av. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid, Spain
e-mail: pilar.gomis@salud.madrid.org

Resumen

Introducción: existe controversia sobre la estabilidad de las mezclas de nutrición parenteral total para recién nacidos (TPNAn) con emulsiones de omega-3 y alto contenido en calcio.

Objetivo: estudiar la estabilidad (tamaño de partículas $< 1 \mu\text{m}$) de diferentes TPNAn individualizadas preparados con una emulsión lipídica que contiene omega-3 y concentraciones de calcio entre 10 y 20 mmol/L.

Métodos: se analizaron doce formulaciones diferentes con SMOFlipid® 20 % (conservadas durante 24 h y por 96 h), tres formulaciones con Lipoplus® 20 % (conservadas durante 96 h) y tres formulaciones con SMOFlipid® 20 % con Multi-12K_i® Pediatric (conservadas durante 96 h). Se prepararon dos bolsas por cada formulación y período de conservación. Se midieron el diámetro de partícula estandarizado mediante técnica de difracción láser y el pH con un pH-metro calibrado. Análisis de datos con modelos de regresión lineal mixta.

Resultados: el tamaño máximo de partícula fue $< 0,8 \mu\text{m}$ para todas las mezclas investigadas. La concentración de lípidos de 5 g/L y la concentración de sodio y potasio de 100 mmol/L aumentaron ligeramente la proporción de partículas $> 0,6 \mu\text{m}$. El almacenamiento de noventa y seis horas también aumentó el porcentaje de partículas $> 0,6 \mu\text{m}$ ($+0,143 \pm 0,07$; $p = 0,038$) pero no influyó en otros parámetros. No se observó asociación con la concentración de calcio. El contenido de aminoácidos se correlacionó inversamente con el pH ($-0,83$; $p < 0,0001$).

Conclusiones: las TPNAn individualizadas estudiadas con emulsiones de omega-3 que incluyen los requerimientos de cationes son estables durante al menos 96 horas.

Palabras clave:

Mezcla de nutrición parenteral neonatal. Estabilidad. Nutrición parenteral neonatal individualizada. Calcio. Aceite de pescado. Técnica de difracción láser.

INTRODUCTION

Total parenteral nutrition admixtures for neonates (TPNAn) should be tailored and adapted to immaturity, body weight, age, metabolic needs and co-existing diseases. The stability of these admixtures is a critical issue due to the high nutritional requirements involved (1-3). One of the major stability criteria is the particles size (4-6). It is recommended that admixtures should include less than 0.05 % of droplets of fat larger than $5 \mu\text{m}$ although a safer profile has set the criteria of instability (7) at a maximum droplet size of $1 \mu\text{m}$ (8,9). Since instability of lipid emulsion is related to high concentration of cations (10), some authors considered TPNAn unsuitable (11-13). Forchielli et al. (8,9) described over the last decade that admixtures for neonates are stable, except for those with fish oil emulsions and exceeding 4.5 mmol/L, where they observed that 12 % of lipid droplets exceeded $1 \mu\text{m}$ and 2 % exceeded $5 \mu\text{m}$. The authors concluded that the interaction between fish oil and calcium strongly suggested an incontrovertible effect on droplet dimension, limiting their use with in order to prevent hepatic toxicity (14). Notwithstanding, the stability of admixtures with fish oil has been confirmed for admixtures with calcium concentration from 6.5 to 12.2 mmol/L in the pediatric age (13,15) and recently in adults (6).

Our Hospital Pharmacy Department compounds every year more than 2500 admixtures with fish oil emulsion and high content of calcium gluconate for a reference neonatal intensive care unit having 42 beds (16). Based on a detailed scientific literature review and on extensive clinical experience as well as practice evaluation, we hypothesized that every individualized admixture prepared with fish-oil emulsion and containing calcium at concentrations ranging from 10 to 20 mmol/L would reveal a distribution of droplet size matching the recommended safety profile for TPNAn.

The aim of this study was to check the stability (particles size $< 1 \mu\text{m}$) of different individualized TPNAn prepared with fish-oil emulsion and containing calcium at concentrations ranging from 10 to 20 mmol/L.

METHOD

The study material were samples of TPNAn prepared and tested for different storage periods at Madrid University Hospital 12 Octubre, Spain. The study protocol was approved by the reference Clinical Research Ethics Committee (CEIm 21/202).

ADMIXTURES

TPNAn were prepared in horizontal laminar flow hood following the protocols for the preparation of parenteral nutrition of the Hospital Pharmacy Department. Multi-layer ethylene-vinyl acetate bags and photoprotection overbags from Bexen Medical® were used. The sequence of compounding was as follows: amino acids, calcium gluconate, glucose, lipids, vitamins, magnesium sulfate, sodium and potassium salts, zinc, multi-trace element, sodium glycerophosphate.

We tested three types of admixtures:

Twelve different TPNAn formulations with SMOFlipid® 20 % (Fresenius, soybean-olive-fish oil LCT + MCT) and calcium content from 10 to 20 mmol/L (F1 to F12, Table I). These 12 admixtures vary in the amount of amino acids (Primene® 10 %, Baxter), lipids (SMOFlipid 20 %® Fresenius), sodium, potassium, chloride, phosphate and calcium gluconate. The same amount of dextrose, trace elements (Peditrace® Fresenius-Kabi), vitamins (Soluvit® + Vitalipid Infantil®, Fresenius-Kabi), zinc (Meinsol-oligozinc®, Fresenius-Kabi), magnesium (Sulfato de magnesio Altan® 150 mg/mL, Altan) were added to every admixture.

Two different bags of these 12 admixtures were stored at 4°C for 24 h and two at 4°C for 96 h. Two samples per bag were tested.

TPNAn F1, F7 and F11 with Lipoplus® 20 % (PN-L), (Braun, soybean-fish oil LCT + MCT) instead of SMOFlipid® 20 % (F1-L, F7-L & F11-L). Two samples per bag were tested after 96 h of conservation.

TPNAn F1, F7 and F11 with SMOFlipid 20 % and Multi-12/K_i® Pediatric (Sandoz-Novartis) (F1-M, F7-M & F11-M), instead of Soluvit® + Vitalipid Infantil®. Two samples per bag were tested after 96 h of conservation.

Table I. Composition of the TPNAn formulations under investigation ($n = 18$)

Components per liter	Formulations of total parenteral nutrition admixtures											
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Amino acids (g)	5	10	15	20	25	30	35	35	30	20	15	30
Glucose (g)	100											
Lipids (g)	5	10	15	20	25	30	30	35	30	20	10	20
Sodium (mmol)	20	20	20	20	20	20	20	20	30	30	100	20
Potassium (mmol)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	30	100	20
Chloride (mmol)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	30	140	20
Calcium (mmol)	10	10	10	10	10	15	15	15	10	15	20	20
Phosphate (mmol)	8	8	8	8	10	10	10	10	15	15	15	15
Magnesium (mmol)	2.5											
Peditrace® (mL)	10											
Soluvit® (mL)	15											
Vitalipid® (mL)	40											

Formulations F1 to F12 ($n = 12$); and additionally, F1, F7 and F11 were also tested with Lipoplus® 20 % ($n = 3$) in substitution of SMOF Lipid® 20 % (F1-L, F7-L and F11-L), and with SMOF Lipid® 20 % + Multi-12/K₁® Pediatric (F1-M, F7-M and F11-M) 15 mL/L ($n = 3$) in substitution of Soluvit® + Vitalipid®.

All bags were checked for color changes, creaming, coalescence or cracking. The samples were obtained directly from bags to sterile syringes after agitation at room temperature, and immediately checked for pH and particle size.

LIPID PARTICLE SIZE

Particle standardized diameter was measured by a laser diffraction technique (Mastersizer 3000® Malvern Panalytical, ISO 13320 certified) in the IESMAT laboratory (www.iesmat.com) with a range of optimal measurement from 0.01 to 100 μm . The technique included dispersion in distilled water with homogenization at 2200 rpm (Hydro EV®, Malvern Panalytical). We analyzed the sample volume required to obtain a laser overshadow between 6 % and 8 %. A refractive index of 1.529 and absorption of 0.01 were applied, following recommendation by ISO13320 for very small particles (17).

pH MEASUREMENT

The pH of every admixture bag was measured with a calibrated pH meter (pH-Meter BASIC 20®, Crison, Barcelona, Spain) equipped with a glass electrode (5011T; Crisol, Barcelona, Spain). The sensitivity value of this technique is 0.01.

DATA ANALYSIS

The particles size distribution was described with the following outcome parameters: 10th percentile (D10), median (D50), 90th percentile (D90), proportion of particle size > 0.6 μm and maximum size. Data were analyzed with mixed linear regression models where each bag was considered as a class to take into account the non-independence of the samples measurements from the same bag. Models included storage time and admixture components as covariates. The data analysis for this paper was generated using SAS/STAT 14.2 software, Version 9.4 of the SAS System by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

RESULTS

PARTICLE SIZE DATA

We performed 108 measurements on 54 bags. None of the investigated bags showed color alteration, creaming or coalescence with phase separation. The values obtained in each formulation at 24 and 96 h of conservation are presented in figure 1 and table II. Maximum particle size was < 0.8 μm for all investigated admixtures. The largest particle size detected in any of the mixtures was 0.767 μm (F1 at 24 h and F1, F2 and F11 at 96 h with SMOF®; F1 and F11 at 96 h with Lipoplus®) (Fig. 1). The percentage of particles > 0.6 μm only exceeded 0.5 % in the mixtures with 5 g/L of lipids (F1).

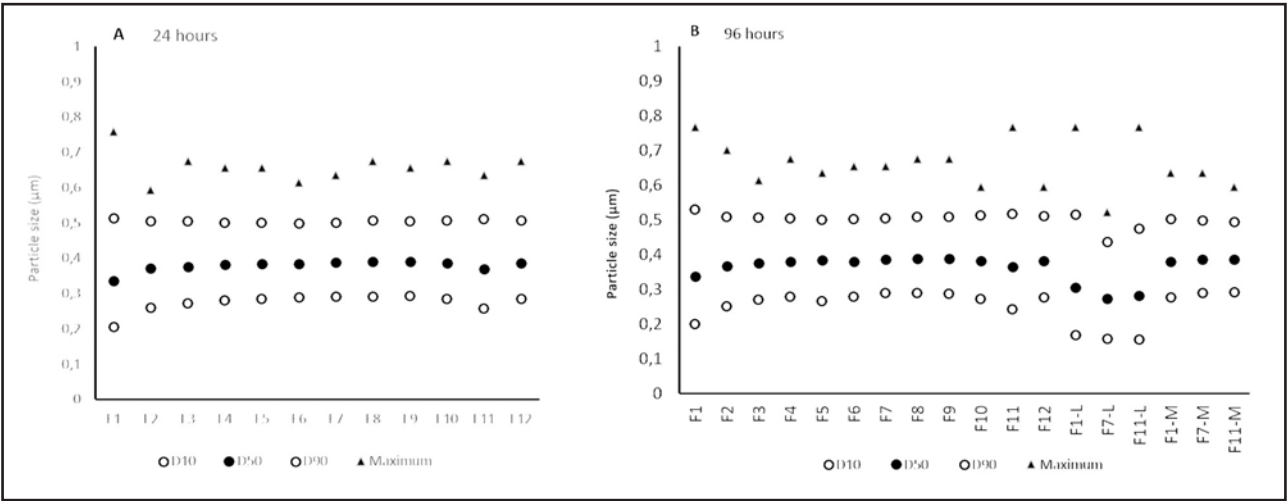


Figure 1. Particles size of all investigated admixtures (▲) maximum size detected; average of (○) D10, (●) D50 and (○) D90. A. Admixtures stored for 24 h; B. Admixtures stored for 96 h. Standard deviations have a magnitude of 10⁻³ μm and are not represented.

Table II. Laser diffraction analysis for each formulation conserved at 4 °C for 24 and 96 hours

Formulation	Mean (μm)	D50 (μm)	D10 (μm)	D90 (μm)	Maximum (μm)
Stored at 4 °C for 24 hours					
F1	0.3385	0.3345	0.2	0.51275	0.767
F2	0.3745	0.3705	0.25975	0.50525	0.594
F3	0.377	0.376	0.271	0.50425	0.675
F4	0.3815	0.38125	0.28125	0.50125	0.675
F5	0.3835	0.3825	0.28425	0.49975	0.675
F6	0.3855	0.38425	0.288	0.4975	0.675
F7	0.385	0.38675	0.28975	0.50075	0.675
F8	0.389	0.3895	0.291	0.50575	0.675
F9	0.3885	0.38975	0.29175	0.5045	0.675
F10	0.3845	0.38525	0.28375	0.50725	0.675
F11	0.3845	0.37025	0.25625	0.5105	0.675
F12	0.3855	0.3855	0.2845	0.506	0.675
Stored at 4 °C for 96 hours					
F1	0.3355	0.33625	0.2	0.529	0.767
F2	0.3715	0.3655	0.25025	0.50875	0.767
F3	0.376	0.37575	0.269	0.5055	0.675
F4	0.38	0.38	0.27875	0.504	0.675
F5	0.3825	0.38325	0.2655	0.4985	0.675
F6	0.382	0.38	0.27825	0.50225	0.675

(Continues on next page)

Table II (cont.). Laser diffraction analysis for each formulation conserved at 4 °C for 24 and 96 hours

Formulation	Mean (µm)	D50 (µm)	D10 (µm)	D90 (µm)	Maximum (µm)
Stored at 4 °C for 96 hours					
F7	0.3895	0.38675	0.28825	0.504	0.675
F8	0.3875	0.38925	0.2895	0.5075	0.675
F9	0.3875	0.3875	0.273	0.5115	0.675
F10	0.3815	0.3805	0.273	0.5115	0.594
F11	0.3815	0.3635	0.243	0.5165	0.767
F12	0.381	0.38175	0.2765	0.51	0.594
F1-L	0.3255	0.3045	0.1675	0.515	0.767
F7-L	0.2845	0.2715	0.1555	0.436	0.523
F11-L	0.3005	0.282	0.155	0.475	0.767
F1-M	0.3835	0.3785	0.2765	0.5005	0.634
F7-M	0.3895	0.3845	0.29	0.497	0.634
F11-M	0.388	0.3845	0.291	0.493	0.594

Particle size was determined by laser diffraction and expressed as mean values from a duplicate analysis.

EFFECT OF STORAGE TIME ON PARTICLE SIZE

Storage for 96 h increased the percentage of particles > 0.6 µm (+0.143 ± 0.07; $p = 0.038$), but did not impact other parameters (Fig. 2).

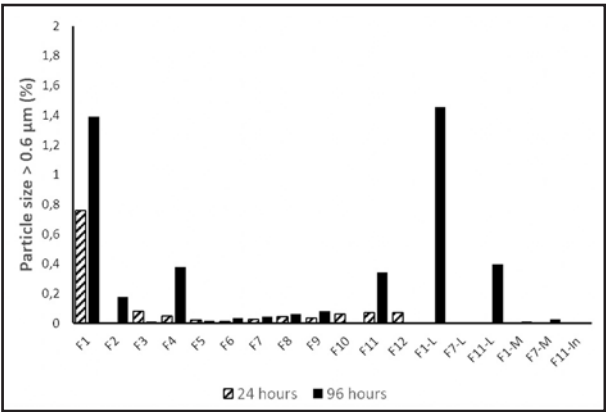


Figure 2. Proportion (percentage) of particles > 0.6 µm by admixture type and storage time (hatched bars: 24 h; solid bars: 96 h).

EFFECT OF COMPONENTS ON PARTICLE SIZE

The effect of different components from admixture bags on particle size are reported in table III. Low lipid concentration

(5 g/L vs. ≥ 1) significantly increased the proportion of particles > 0.6 µm and D90, although D50 and D10 decreased. No association with calcium composition was observed. Sodium and potassium concentrations of 100 mmol/L slightly increased the proportion of particles > 0.6 µm, and D50 and slightly decreased D10 (Table III).

pH DATA

Mean pH of the investigated admixtures at 24 h and at 96 h was 5.90 ± 0.23 and 5.92 ± 0.25 respectively ($p = 0.6$). Extreme pH values were recorded in F1 (6.54) and F 12 (5.62) after 96 h of conservation. The pH was inversely correlated with the amino acid content (-0.83 ; $p < 0.0001$).

DISCUSSION

We provided strong evidence that calcium concentrations from 10 to 20 mmol/L and individual monovalent cations up to 10 mmol/L are compatible with individualized admixtures for neonates containing emulsions with fish oil and that these TPNAn remain stable up to 96 h after preparation. Previous studies demonstrate stability of other components of TPNAn (8,18).

The investigated admixtures were designed to meet the requirements of newborns including preterm infants. No relation was found between particle size and calcium content between

Table III. Effect of components on particle size distribution (D10, D50, D90 and percentage of particles > 0.6 µm)

Components	Particle size	Coefficient*	Standard error*	p
Calcium, 10 mmol/L vs > 1	D10	- 0.006	0.006	0.33
	D50	- 0.0016	0.004	0.71
	D90	+ 0.0014	0.003	0.6
	% > 0.6 µm	+ 0.017	0.042	0.7
Lipids, 5 g/L vs ≥ 1	D10	- 0.064	0.009	< 0.0001
	D50	- 0.033	0.006	< 0.0001
	D90	+ 0.012	0.0004	0.0013
	% > 0.6 µm	+ 0.909	0.064	< 0.0001
Na and K, 10 mmol/L vs ≤ 3	D10	- 0.037	0.009	< 0.0001
	D50	- 0.0196	0.0006	0.002
	D90	+ 0.0026	0.0039	0.5
	% > 0.6 µm	+ 0.17	0.06	0.009

*Mixed lineal regression analysis.

10 and 20 mmol/L. Size distribution consistency between different admixtures also supports the stability of our formulations. Only admixtures with a minimum amount of lipids (5 g/L) or maximum cations content (calcium 20 mmol/L, sodium 10 mmol/L and potassium 10 mmol/L) showed wide particle size distribution with a small but significant proportion of particles > 0.6 µm, but also with maximum size < 0.8 µm.

The three additional formulations investigated had a standard composition for the first day of life, complete parenteral nutrition and admixtures with high cations content. No significant differences were observed between SMOFlipid® 20 % and Lipoplus® 20 % formulations at 96 h of storage. The substitution of vitamins source from separate water-soluble and fat-soluble to complete vitamins mixture did not modify particle size.

The differences in pH were inversely related to the concentration of amino acids. The storage time had a limited influence and the glucose content was not analyzed because all the mixtures were dosed with the same amount.

These results support the safe use of fish oil emulsions with concentrations of cations that meet the usual requirements of newborns, including premature infants, as described also in the admixtures for children and adults (6,13,15).

Although the number of samples is limited, it represents the spectrum of common formulations for newborns, specifically in terms of lipids and cation content.

In conclusion, the studied individualized parenteral nutrition admixtures for newborns that contain emulsions with fish oil and meet cation requirements are stable for at least 96 hours.

REFERENCES

- Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clinical nutrition* 2018;37(6 Pt B):2303-5. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.029
- Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009;28:415-27. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.022
- Czech-Kowalska J. Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020;25:101071. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101071
- Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, Klutsch K, Bistran BR, Niemann W. Physical assessments of lipid injectable emulsions via microscopy: a comparison to methods proposed in United States pharmacopeia chapter 729. *Int J Pharm Compd* 2006;10:309-15.
- Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, Zaim RH, Babayan VK, Bistran BR. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:623-34. DOI: 10.1093/ajhp/52.6.623
- Zhao B, Gao R, Jiao L, Zhang F, Wang B, Mei D. Physical Stability of Medium-Chain Triglyceride/Long-Chain Triglyceride Emulsion Injections From 5 Manufacturers in High-Concentration Electrolyte-Based Total Nutrient Admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45:1275-84. DOI: 10.1002/jpen.20094
- Klang MG. PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:67S-71S. DOI: 10.1177/0148607115595976
- Forchielli ML, Bonoli A, Preite I, Stancari A, Maselli S, Guarguaglini AM, et al. Parenteral nutrition admixtures for pediatric patients compounded with highly refined fish oil-based emulsion: assessment of physicochemical stability. *Clin Nutr* 2014;33:1127-31. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.011
- Forchielli ML, Bonoli A, Stancari A, Bruno LL, Piro F, Piazza G, et al. Do carnitine and extra trace elements change stability of paediatric parenteral nutrition admixtures? *Clin Nutr* 2019;38:2369-74. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.016
- Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, et al. Recommendations for the preparation of parenteral nutrition mixtures. *Nutr Clin Metab* 2005;19:30-55. DOI: 10.1016/j.nupar.2005.01.003
- Deitel M, Friedman KL, Cunnane S, Lea PJ, Chaiet A, Chong J, et al. Emulsion stability in a total nutrient admixture for total parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr* 1992;11:5-10. DOI: 10.1080/07315724.1992.10718188

12. Cober MP, Gura KM. Enteral and parenteral nutrition considerations in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2019;76:1492-510. DOI: 10.1093/ajhp/zxz174
13. Lombardi J, Semama DS. Stabilité physico-chimique des nutriments parentéraux individualisés en néonatalogie [Physicochemical stability of individualized parenteral nutrition in neonatal period]. *Ann Pharm Fr* 2018;76:154-62. DOI: 10.1016/j.pharma.2018.01.001
14. Wales PW, Allen N, Worthington P, George D, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:538-57. DOI: 10.1177/0148607114527772
15. Watrobska-Swietlikowska D, Kwidzyska A, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Szni-towska M, Klek S. Finding new solutions in pediatric parenteral admixtures: how to improve quality and to deal with shortages. *Nutr Hosp* 2014;30:84-93. DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7500
16. Bustos Lozano G, Soriano-Ramos M, Pinilla Martín MT, Chumillas Calzada S, García Soria CE, Pallás-Alonso CR. Early Hypophosphatemia in High-Risk Preterm Infants: Efficacy and Safety of Sodium Glycerophosphate From First Day on Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:419-25. DOI: 10.1002/jpen.1426
17. ISO 13320:2020 Particle size analysis — Laser diffraction methods. [Accessed May 31, 2021]. Available from: <https://www.iso.org/standard/69111.html>
18. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr* 2018;37(6 Pt B):2360-5. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.950



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Pediatría

Factores asociados al desarrollo de malnutrición por exceso en niños *Factors associated with the development of malnutrition due to excess in children*

Carolina Santibáñez Cárcamo¹, Rodrigo Silva Gómez²

¹Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad de las Américas. Providencia, Santiago. Chile. ²Departamento de Medicina Familiar. Pontificia Universidad Católica de Chile. Macul, Santiago. Chile

Resumen

Introducción: la malnutrición por exceso es un grave problema de salud pública que afecta actualmente en Chile al 53 % de los niños, niñas y adolescentes. La identificación precoz de los factores asociados es clave en la prevención y necesaria para guiar las intervenciones desde etapas tempranas de la vida.

Objetivo: identificar factores asociados al desarrollo de malnutrición por exceso en niños y niñas de tres años bajo control en centros de salud familiar Ancora.

Métodos: se realizó un estudio de caso y control en tres centros de salud familiar Ancora ubicados en las comunas de La Pintana y Puente Alto, que incluyó a 133 niños y niñas, y sus madres. Se analizaron factores dependientes del niño o niña y de la madre y se determinó su importancia en el desarrollo de malnutrición por exceso.

Resultados: la regresión logística mostró como factor de riesgo el tabaquismo materno durante el embarazo (OR = 4,065, IC 95 %: 1,119-14,770, $p = 0,033$) y como factores protectores, el peso de nacimiento < 4,000 g (OR = 0,112, IC 95 %: 0,026-0,483, $p = 0,003$) y la ganancia de peso durante el primer año de vida < 6,4 kg en mujeres y < 6,9 kg en hombres (OR = 0,060, IC 95 %: 0,017-0,210, $p = 0,000$).

Conclusiones: el factor de riesgo más importante fue el tabaquismo materno y los factores protectores, el peso de nacimiento y la ganancia de peso en el primer año. Programas de salud y políticas públicas deberían centrarse en factores modificables como el tabaquismo durante el embarazo y la ganancia de peso adecuada en el primer año de vida.

Palabras clave:

Obesidad pediátrica.
Tabaquismo. Embarazo.
Prevención primaria.

Abstract

Introduction: malnutrition due to excess is a serious public health problem currently affecting 53 % of children and adolescents in Chile. The early identification of associated factors is key in prevention and necessary to guide interventions from early stages of life.

Objective: to identify factors associated with the development of malnutrition due to excess in three-year-old children under control at Ancora Family Health.

Methods: a case-control study was carried out in three Ancora Family Health Centers located in the communes of La Pintana and Puente Alto; it included 133 children and their mothers. Factors dependent on the child and the mother were analyzed and their importance in the development of malnutrition due to excess was determined.

Results: logistic regression showed maternal smoking during pregnancy as a risk factor (OR = 4.065, 95 % CI: 1.119-14.770, $p = 0.033$) and as protective factors birth weight < 4,000 g (OR = 0.112, 95 % CI: 0.026-0.483, $p = 0.003$) and weight gain during the first year of life < 6.4 kg in women and < 6.9 kg in men (OR = 0.060, 95 % CI: 0.017-0.210, $p = 0.000$).

Conclusions: the most important risk factor was maternal smoking and the protective factors were birth weight and weight gain in the first year. Health programs and public policies should focus on modifiable factors such as smoking during pregnancy and adequate weight gain in the first year of life.

Keywords:

Pediatric obesity. Tobacco smoking. Pregnancy. Primary prevention.

Recibido: 22/07/2023 • Aceptado: 25/08/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Santibáñez Cárcamo C, Silva Gómez R. Factores asociados al desarrollo de malnutrición por exceso en niños. Nutr Hosp 2024;41(3):554-559
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04861>

Correspondencia:

Carolina Santibáñez Cárcamo. Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad de las Américas. Manuel Montt, 948. Providencia, Santiago. Chile
e-mail: csantibanez@udla.cl

INTRODUCCIÓN

La malnutrición por exceso (ME) es un grave problema de salud pública. En el año 2020, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 39 millones de niños menores de cinco años y 150 millones de niños y adolescentes de cinco a 19 años presentan ME (1). En Chile, según datos del Ministerio de Salud (MINSAL) de 2020, afecta al 35,1 % de los menores de seis años y al 53 % de los niños, niñas y adolescentes, según el último mapa nutricional de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) de 2022 (2).

Disminuir la prevalencia de ME en menores de seis años es un importante desafío y forma parte de la estrategia nacional de salud para el cumplimiento de los objetivos estratégicos de la década 2021-2030 (3), todo ello, considerando que la ME en la infancia y la adolescencia está asociada a consecuencias adversas en etapas posteriores de la vida (1).

En los últimos años, ha sido de gran interés identificar factores que pudiesen influir en la salud a largo plazo. Esto deriva del estudio de Barker y cols. (4), que describen que la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares se originarían en etapas tempranas de la vida. Es por esto que la vida fetal y la primera infancia son periodos particularmente sensibles para predecir la obesidad (4). En esta tarea, los profesionales de Atención Primaria están en una situación privilegiada, ya que mantienen contacto permanente con los niños y sus familias y podrían identificar riesgos y promover estilos de vida saludables a nivel individual, familiar y comunitario.

La literatura describe diversos factores determinantes de ME en la infancia. Entre los más estudiados destacan: el exceso de peso materno previo al embarazo, la exposición prenatal al tabaco (5), el excesivo aumento de peso gestacional materno (6), el bajo y alto peso de nacimiento (PN) (7) y el acelerado aumento de peso en los primeros meses (8) o años de vida (9), la introducción de alimentos sólidos antes de los cuatro meses de vida (10), la alimentación con fórmulas lácteas (11), dormir menos de 10,5 horas diarias y la actividad física diaria inferior a 30 minutos (12).

De la misma manera, la mayor duración de la lactancia materna (LM) se ha descrito como un factor protector, asociado a un menor riesgo de obesidad infantil (13). Sin embargo, existe controversia en este punto (14).

Finalmente, se sabe que la prevención de la obesidad es más efectiva que el tratamiento y que comprender los orígenes tempranos de los factores de riesgo asociados a ella podría ser una oportunidad de intervención precoz (15). Por esto se plantea el presente estudio, cuyo objetivo es identificar factores asociados al desarrollo de malnutrición por exceso en niños y niñas de tres años bajo control, en centros de salud familiar Ancora UC.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles. La muestra estuvo compuesta por 133 niños y sus madres. Los criterios de inclusión fueron niños nacidos de término

(edad gestacional entre 38 y 42 semanas) y que la diada (madre-niño) hubiese sido controlada en los centros de salud familiar de la Red Ancora UC de las comunas de Puente Alto y La Pintana de Santiago, pertenecientes al área del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO). Se excluyeron diadas que tenían fichas electrónicas con información incompleta, niños y niñas con alguna patología crónica con obesidad secundaria (síndrome de Down y/o síndrome de Prader-Willi, hipotiroidismo u otras), niños con corticoterapia prolongada, nacidos de pretérmino (edad gestacional < 37 semanas) y partos gemelares.

Se definió como caso a los niños y niñas de tres años con diagnóstico nutricional de sobrepeso con indicador peso/talla (P/T) entre +1 DS y +2 DS y obesidad con P/T > +2 DS. Se definió como control a los niños y niñas de tres años con diagnóstico nutricional normal con P/T entre -1 y +1 DS (16). Los controles fueron homogéneos en nivel socioeconómico y zona de residencia.

Para construir los grupos de casos y controles, se utilizó el diagnóstico nutricional evaluado en el control sano realizado a los tres años (36 meses), dando un margen de edad de los 30 a los 40 meses. Este control es realizado por profesionales de la salud que utilizan procedimientos estandarizados e instrumentos que se calibran periódicamente, lo que reduce la probabilidad de sesgo.

La información necesaria se recogió de protocolos de atención del registro clínico electrónico OMI ap Stacks®. La extracción de la información fue realizada por la Unidad de Gestión de la Información (UGI) de la Red de CESFAM Ancora UC.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE LOS NIÑOS Y NIÑAS

Las variables del niño y niña fueron: peso y longitud de nacimiento, duración de LM y ganancia de peso a los 12 meses.

El PN se consideró normal si era < 4.000 g y elevado si > 4.000 g. La longitud de nacimiento se definió normal si ≥ 50 cm y baja si < 50 cm.

Para la variable duración de LM, se consideró la alimentación durante los primeros cuatro meses, utilizando la condición de lactancia de los protocolos de supervisión de salud de los 0, 1, 2 y 4 meses. Si en todos los registros la condición de lactancia fue lactancia materna exclusiva (LME), se definió como LM suficiente. Por el contrario, si los registros indicaban cualquier otra condición de lactancia, se consideró LM insuficiente.

Para definir la variable ganancia de peso a los 12 meses se consideró como excesiva si esta era > 6,4 kg en mujeres y > 6,9 kg en hombres. Este punto de corte se estimó calculando la diferencia entre el peso del límite inferior de +1 DS para los 0 y 12 meses, según los patrones de referencia OMS para ambas edades.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE LA MADRE

Las variables de la madre fueron: edad al momento del parto, escolaridad, paridad, peso y estado nutricional pregestacional, ganancia de peso gestacional y tabaquismo durante el embarazo.

El peso y el estado nutricional previos al embarazo se determinaron según los registros del primer control prenatal. Para evaluar la ganancia de peso gestacional se utilizaron los criterios y las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos (17).

Para la variable escolaridad materna, se utilizaron las categorías del registro clínico electrónico: educación preescolar, básica, media, técnica y superior.

El tabaquismo materno se obtuvo del protocolo de ingreso prenatal. Esto basado en el estudio de Adams y cols. (18) que describió que fumar en la visita prenatal predice significativamente la ME en niños de tres años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de las variables numéricas se utilizaron media y desviación estándar. Para las categóricas se emplearon frecuencia absoluta y relativa.

Las variables independientes se dicotomizaron para realizar las estimaciones de riesgo. Como medida de riesgo se estimaron

odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC 95 %). Se consideró un nivel de significancia del 5 % ($p < 0,05$).

Se realizó una regresión logística que incluyó las variables que resultaron ser estadísticamente significativas en la regresión lineal simple y, además, tabaquismo materno e incremento de peso materno durante el embarazo. Los análisis se realizaron con el *software* Stata.

ASPECTOS ÉTICOS

La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética del Centro de Investigación Médica (CIM) de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y el Comité Ético Científico del SSMSO.

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por 133 niños y niñas, y sus madres. Cuarenta niños y niñas fueron casos y 93 fueron controles, con una proporción 1:2,3. Los principales datos descriptivos se muestran en la tabla I.

Tabla I. Descripción de la muestra

Variable	Total <i>n</i> = 133	Casos <i>n</i> = 40	Controles <i>n</i> = 93	Valor <i>p</i> (<i>p</i> > 0,05)
<i>Género</i>				
Femenino	70 (52,6)	20 (50,0)	50 (53,8)	0,556
Masculino	63 (47,4)	20 (50,0)	43 (46,2)	
Peso de nacimiento (g)	3.533 ± 479,3	3.755 ± 477,7	3.438 ± 480,1	
Talla de nacimiento (cm)	50,7 ± 2,0	51,1 ± 2,1	50,5 ± 2,0	
Ganancia peso 12 meses (g)	6.264,4 ± 1.161,4	6.939 ± 1.178	5.974 ± 1.153	
<i>Duración lactancia materna</i>				
Suficiente	75 (56,4)	16 (40,0)	59 (63,4)	
Insuficiente	58 (43,6)	24 (60,0)	34 (36,6)	
Edad materna (años)	27,8 ± 5,8	27,7 ± 5,8	27,8 ± 5,9	0,825
<i>Escolaridad materna</i>				
Suficiente	113 (85,0)	30 (75,0)	83 (89,2)	
Insuficiente	20 (15,0)	10 (25,0)	10 (10,8)	
<i>Paridad</i>				
Primigesta	44 (33,1)	15 (37,5)	29 (31,2)	0,377
Múltipara	89 (66,9)	25 (62,5)	64 (68,8)	
Peso pregestacional (kg)	67,7 ± 12,2	70 ± 12,5	66,7 ± 12,1	
<i>Estado nutricional inicio embarazo</i>				
Bajo peso	8 (6,0)	1 (2,5)	7 (7,5)	
Normal	56 (42,1)	15 (37,5)	41 (44,1)	
Sobrepeso	42 (31,6)	11 (27,5)	31 (33,3)	
Obesidad	27 (20,3)	13 (32,5)	14 (15,1)	

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (cont.). Descripción de la muestra

Variable	Total n = 133	Casos n = 40	Controles n = 93	Valor p (p > 0,05)
<i>Tabaquismo durante embarazo</i>				
Fumadora	30 (22,6)	11 (27,5)	19 (20,4)	
No fumadora	103 (77,4)	29 (72,5)	74 (79,6)	
Ganancia peso embarazo (kg)	12,1 ± 15,3	12,8 ± 5,4	11,8 ± 5,0	

Resultados expresados promedio ± DS y n (%).

Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron: PN excesivo, ganancia excesiva de peso a los 12 meses, lactancia materna insuficiente y escolaridad materna insuficiente. El análisis univariado se muestra en la tabla II.

Posteriormente, en el análisis multivariable se incluyeron las variables que resultaron ser significativas en univariable y, además, longitud de nacimiento y tabaquismo materno por ser variables de interés. Los resultados del análisis multivariable se muestran en la tabla III.

En el análisis multivariable, el tabaquismo materno resultó ser factor de riesgo (FR) de ME. El PN normal (< 4.000 g) y la ga-

nancia normal de peso durante el primer año de vida mostraron ser factores protectores.

DISCUSIÓN

El principal resultado de este estudio apoya una fuerte asociación del tabaquismo materno durante el embarazo y la ME, indicando un riesgo cuatro veces mayor para hijos e hijas de madres fumadoras. En esta línea, una revisión sistemática de Oken y cols. (19) concluyó que hijos de madres que fumaron durante el embarazo tienen mayor riesgo de presentar ME desde la infancia y has-

Tabla II. Factores de riesgo asociados a ME según análisis univariado

Variables	Casos n = 40	Controles n = 93	OR	IC 95 %	p
	n (%)	n (%)			
Peso de nacimiento excesivo	10 (25)	8 (8,6)	3,54	1,28-9,81	0,011*
Longitud baja de nacimiento	7 (18)	28 (30)	0,49	0,19-1,25	0,130
Ganancia excesiva de peso a los 12 meses	23 (58)	18 (19)	5,64	2,51-12,68	0,000*
Lactancia materna insuficiente	24 (60)	34 (37)	2,60	1,21-5,57	0,012*
Multiparidad	25 (63)	64 (69)	0,76	0,35-1,64	0,478
Escolaridad materna insuficiente	10 (25)	10 (11)	2,77	1,05-7,31	0,035*
Tabaquismo materno	11 (28)	19 (20)	1,48	0,63-3,48	0,371
Malnutrición por déficit previo al embarazo	1 (6)	7 (15)	0,39	0,04-3,44	0,383
Malnutrición por exceso previo al embarazo	24 (62)	45 (52)	1,46	0,67-3,15	0,337

ME: malnutrición por exceso. *Diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).

Tabla III. Factores asociados a ME según análisis multivariable

Variables	OR	IC 95 %	p
Tabaquismo materno*	4,065	1,119-14,770	0,033
Peso de nacimiento (< 4.000 g)*	0,112	0,026-0,483	0,003
Ganancia normal de peso 12 meses (< 6,4 kg mujeres y < 6,9 kg hombres)*	0,060	0,017-0,210	0,000

ME: malnutrición por exceso. *Variables ajustadas por duración de la lactancia materna, escolaridad materna e incremento de peso materno durante el embarazo

ta la adultez, mostrando que esta relación era independiente de factores como el PN y del incremento de peso posterior. Otra revisión más reciente confirma este hallazgo (20). Estos resultados podrían explicarse por el efecto de la nicotina, que se transporta a través de la placenta y actuaría en el cerebro del feto durante el desarrollo, desregulando el centro de control del apetito, lo que afecta a la saciedad (21).

La prevalencia de consumo de tabaco en este estudio fue del 22,5 %. El consumo de tabaco durante el embarazo es perjudicial y los efectos en el feto pueden extenderse a lo largo de la infancia y la adolescencia (22). A pesar de ello, la prevalencia mundial de tabaquismo durante el embarazo alcanza el 1,7 % y en la Región de las Américas, el 1,2 % (23). En Chile, según la última Encuesta Nacional de Salud, las mujeres fumadoras alcanzan el 28,5 % (24). En embarazadas, Mallol y cols. (25) estimaron una prevalencia de consumo de tabaco del 28 %. Así también, Pérez-Franco y cols. (26) la estimaron en un 36,4 %. Por consiguiente, los hijos de estas mujeres estarían en un mayor riesgo de ME y de desarrollar, posteriormente, enfermedades crónicas asociadas.

Por otra parte, el PN normal (< 4.000 g) se asocia con un menor riesgo de ME. Esta relación fue anteriormente confirmada por Dubois y cols. (27), que demostraron que niños y niñas con PN $\geq$ 4.000 g tenían 2,3 veces más riesgo de presentar ME a los cuatro años, comparados con niños y niñas con PN entre 3.000 y 4.000 g. Considerando que el PN es un factor difícilmente modificable, se deben desarrollar estrategias de identificación y seguimiento a estos niños e implementar estrategias promocionales como favorecer la LME y evitar la introducción precoz de alimentos con alta densidad calórica, entre otras, que eviten el desarrollo de ME. De la misma manera, la ganancia normal de peso a los 12 meses se asocia a menor riesgo de ME. Baird y cols. (28) describieron que el aumento acelerado de peso durante los primeros meses de vida es considerado FR de ME. Este hallazgo hace relevante mantener una constante monitorización de esta variable en las supervisiones de salud, para pesquisar y desarrollar intervenciones precoces.

En el análisis univariado, la lactancia materna insuficiente (< 4 meses) y la escolaridad materna insuficiente (escolaridad básica completa) muestran ser FR de desarrollo de ME, sin embargo, en el análisis multivariable resultan no ser significativas, lo que podría explicarse por el bajo tamaño muestral.

En este estudio, el 60 % de los casos y el 37 % de los controles ($p = 0,012$) recibieron lactancia materna menor a cuatro meses, es decir, fueron alimentados con fórmulas lácteas. Este tipo de alimentación ha sido reconocida como FR de ME en la infancia (29). Asimismo, la escolaridad materna insuficiente (escolaridad básica completa) muestra una asociación significativa con la ME. Este resultado es coherente con un estudio realizado en Chile en el año 2021, donde se encontró que el nivel educativo básico de los padres se asocia con ME de sus hijos (30). En esta línea, también se ha descrito una asociación entre la baja escolaridad materna y un aumento en la utilización de fórmulas lácteas, lo que favorecería el desarrollo de ME (31).

La principal limitación es que solo se pudo obtener la condición de lactancia, y no el consumo de otros tipos de alimentos.

Esta información parece ser relevante, porque los niños y niñas alimentados con fórmulas y que introducen alimentos sólidos antes de los cuatro meses presentan 6,3 veces más riesgo de presentar obesidad a los tres años (32).

CONCLUSIÓN

Los resultados muestran que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de ME a los tres años es el tabaquismo materno durante el embarazo, lo que se expresa en un riesgo cuatro veces mayor para los hijos e hijas de madres fumadoras. Este hallazgo se suma a la carga de salud asociada al consumo de tabaco. Considerando que el embarazo es un período de preparación y abandono del tabaco para la mujer, la pareja y las personas que comparten el hogar, las campañas de salud pública deberían hacer hincapié en esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). WHO discussion paper: draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including potential targets. Geneva: WHO; 2021. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/who-discussion-paper-on-obesity---final190821.pdf?sfvrsn=4cd6710a_24&download=true
2. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB). Mapa Nutricional - Informe Ejecutivo 2022. Santiago, Chile: JUNAEB; 2022. Disponible en: https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2023/07/INFORME-EJECUTIVO_2022_VF.pdf
3. Ministerio de Salud (MINSAL). Estrategia Nacional de Salud para los Objetivos Sanitarios al 2030. Santiago, Chile: MINSAL; 2030. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/03/Estrategia-Nacional-de-Salud-2022-MINSAL-V8.pdf>
4. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31(6):1235-9. DOI: 10.1093/ije/31.6.1235
5. Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS, Kremers SPJ, Stafleu A, Stehouwer CDA, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Obes* 2014;9(1):e14-25. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00141.x
6. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016;50(6):761-79. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012
7. Larqué E, Labayen I, Flodmark C-E, Lissau I, Czernin S, Moreno LA, et al. From conception to infancy - Early risk factors for childhood obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(8):456-78. DOI: 10.1038/s41574-019-0219-1
8. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Davey Smith G, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(1):19-26. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x
9. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med* 2018;379(14):1303-12. DOI: 10.1056/NEJMoa1803527
10. Hawkins SS, Cole TJ, Law C, Millennium Cohort Study Child Health Group. An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 2009;63(2):147-55. DOI: 10.1136/jech.2008.077917
11. Singhal A, Lanigan J. Breastfeeding, early growth and later obesity. *Obes Rev* 2007;8(Suppl 1):51-4. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00318.x
12. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330(7504):1357. DOI: 10.1136/bmj.38470.670903.E0
13. Koletzko B, Fishbein M, Lee WS, Moreno L, Mouane N, Mouzaki M, et al. Prevention of childhood obesity: a position paper of the global federation of international societies of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition

- (FISPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(5):702-10. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002708
14. Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on 'Evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analysis' with respect to obesity. *Obes Rev* 2008;9(6):594-605. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00504.x
 15. Lanigan J. Prevention of overweight and obesity in early life. *Proc Nutr Soc* 2018;77(3):247-56. DOI: 10.1017/S0029665118000411
 16. Ministerio de Salud (MINSAL). Norma técnica para la supervisión de salud integral de niños y niñas de 0 a 9 años en la Atención Primaria de Salud. 2.ª ed. Santiago, Chile: MINSAL; 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/12/Capi%CC%81tulo-3-Web.pdf>
 17. Rasmussen KM, Yaktine AL, Institute of Medicine (US), National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (eds.). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
 18. Adams AK, Harvey HE, Prince RJ. Association of maternal smoking with overweight at age 3 y in American Indian children. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):393-8. DOI: 10.1093/ajcn/82.2.393
 19. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(2):201-10. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803760
 20. Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 2017;71(2):162-73. DOI: 10.1136/jech-2016-207376
 21. Toschke AM, Ehlin AGC, von Kries R, Ekborn A, Montgomery SM. Maternal smoking during pregnancy and appetite control in offspring. *J Perinat Med* 2003;31(3):251-6. DOI: 10.1515/JPM.2003.034
 22. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy. Geneva: WHO; 2013. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94555/9789241506076_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 23. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6(7):e769-76. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30223-7
 24. Ministerio de Salud (MINSAL). Informe Nacional de Salud 2016-2017. Consumo de tabaco. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2018. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe_tabaco_ENS_2016_17.pdf
 25. Mallol J, Brandenburg D, Madrid R, Sempertegui F, Ramírez L, Jorquera D. Prevalencia de tabaquismo durante el embarazo en mujeres chilenas de bajo nivel socioeconómico. *Rev Chil Enferm Respir* 2007;23(1):17-22.
 26. Pérez-Franco J, Raffo S. Uso de sustancias psicoactivas en el embarazo y conocimiento de los efectos sobre el feto en puérperas recientes. *Rev Chil Salud Pública* 2015;19(1):37-46. DOI: 10.5354/0719-5281.2015.36338
 27. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):610-7. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803141
 28. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;331(7522):929. DOI: 10.1136/bmj.38586.411273.E0
 29. Mhrshahi S, Battistutta D, Magarey A, Daniels LA. Determinants of rapid weight gain during infancy: baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2011;11(1):99. DOI: 10.1186/1471-2431-11-99
 30. Rivadeneira-Valenzuela J, Soto-Caro A, Bello-Escamilla N, Concha-Toro M, Díaz-Martínez X. Estilos parentales, sobrepeso y obesidad infantil: Estudio transversal en población infantil chilena. *Rev Chil Nutr* 2021;48(1):18-30. DOI: 10.4067/S0717-75182021000100018
 31. Wijndaele K, Lakshman R, Landsbaugh JR, Ong KK, Ogilvie D. Determinants of early weaning and use of unmodified cow's milk in infants: a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2009;109(12):2017-28. DOI: 10.1016/j.jada.2009.09.003
 32. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics* 2011;127(3):e544-51. DOI: 10.1542/peds.2010-0740



Trabajo Original

Pediatría

First body fat reference curves for Macedonian children and adolescents: the MAKFIT study

Primeras curvas de referencia de grasa corporal para niños y adolescentes macedonios: el estudio MAKFIT

Danilo Bojanic¹, Milovan Ljubojevic¹, Serjozha Gontarev², Georgi Georgiev², Lenche Aleksovska Velichkovska²

¹Faculty for Sport and Physical Education. University of Montenegro. Nikšić, Montenegro. ²Faculty of Physical Education, Sport, and Health. Ss. Cyril and Methodius University. Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction: childhood obesity is a worldwide chief health problem. Along with body mass index, body fat percentile values can also be used to predict future cardiovascular and metabolic health risks.

Objective: the study's aim is to define the percentile values and curves about the fat tissue percentage through which the childhood and adolescent overweight/obesity in the Republic of North Macedonia will be diagnosed.

Methods: the research was conducted on a sample of 15,075 children and adolescents aged six to 14 years (7,627 boys and 7,448 girls). Body fat percentage was established by bioelectrical impedance. The LMS method was used in percentile values and curves' construction.

Results: the boys' 50th percentile curve shows that the body fat percentage average value has a slight growth from seven to ten years of age, but after their 10th it begins to drop continuously until the age of 14 years. At the same time, the girls' body fat percentage average value increases continuously from six to 14 years of age.

Conclusion: since body mass index cannot always establish body fat content, the direct assessment of body fat by bioelectrical impedance would be of great advantage for pediatric and clinical decisions. Therefore, the study provides referent percentile norms for the body fat percentage of healthy Macedonian children and adolescents. For this purpose, a practical and clinically applicable method was used. The obtained referent percentile norms can be useful in assessing overweight and obesity in Macedonian children and adolescents.

Keywords:

Children. Adolescents. Obesity. Body fat percentage. Reference curves.

Resumen

Introducción: la obesidad infantil es un problema importante de salud principal a nivel mundial. Conjuntamente con el índice de masa corporal, los valores percentiles de grasa corporal también se pueden utilizar para predecir futuros riesgos para la salud cardiovascular y metabólica.

Objetivo: el objetivo del estudio es definir los valores percentiles y las curvas sobre el porcentaje de tejido graso, a través de los cuales se diagnosticará sobrepeso u obesidad infantil y adolescente en la República de Macedonia del Norte.

Métodos: el estudio se realizó sobre una muestra de 15.075 niños y adolescentes de seis a 14 años (7.627 niños y 7.448 niñas). El porcentaje de grasa corporal se estableció mediante impedancia bioeléctrica. La construcción de los valores percentiles y las curvas se llevó a cabo mediante el método LMS.

Resultados: la curva del percentil 50 de los niños indica que el valor promedio del porcentaje de grasa corporal tiene un leve crecimiento desde los siete hasta los diez años de edad, pero a partir de los diez comienza a descender continuamente hasta los 14 años. Mientras tanto, el valor promedio del porcentaje de grasa corporal de las niñas aumenta continuamente entre los seis y los 14 años de edad.

Conclusión: teniendo en cuenta que el índice de masa corporal no siempre puede determinar el contenido de grasa corporal, la evaluación directa de la grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica podría ser una gran ventaja para las prácticas clínicas y pediátricas. Por lo tanto, este estudio propone normas de referencia para los valores percentiles de porcentaje de grasa corporal de niños y adolescentes macedonios sanos. En este sentido, se utilizó un método práctico y clínicamente aplicable. Finalmente, las normas de referencia obtenidas pueden ser útiles para evaluar el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes macedonios.

Palabras clave:

Niños. Adolescentes. Obesidad. Porcentaje de grasa corporal. Curvas de referencia.

Received: 08/08/2023 • Accepted: 01/11/2023

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Bojanic D, Ljubojevic M, Gontarev S, Georgiev G, Velichkovska LA. First body fat reference curves for Macedonian children and adolescents: the MAKFIT study. Nutr Hosp 2024;41(3):560-566
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04873>

Correspondence:

Serjozha Gontarev, Faculty of Physical Education, Sport, and Health. Ss. Cyril and Methodius University. Boulevard Goce Delchev, 9. 1000 Skopje, Macedonia del Norte
e-mail: gontarevserjoza@gmail.com

INTRODUCTION

Obesity is a metabolic disorder that can be established on grounds of the increased body fat percentage and is considered to be an important risk factor for several diseases (1). The global rates increasing of overweight/obesity has tripled within the last three decades, and this growth is observed in all ages, genders, racial and ethnical groups (2). The prevalence of children and adolescent overweight and obesity in the Republic of North Macedonia varies about 35 % and is somewhat higher in boys than in girls (3-7), and Macedonian children are among the fattest in Europe according to Ortega et al. (8). The lifestyle and social status are among the most significant factors that contribute to obesity. Physical activity and diet habits are the most important lifestyle factors that regulate body energy consumption in preventing and treating obesity (9-11). Body mass index is widely implemented as an indicator in assessing body fat in most research studies where excessive weight gain and obesity are investigated (12).

Since the fat/fat-free ratio varies in people, the relation between height and weight expressed as body mass index is not a suitable indicator of the amount of adipose tissue (13). Along with that, body mass index makes no difference between the excess of fat in relation to the fat-free component (14). Thus, the body fat percentage in obese children cannot be established through body mass index screening only (14). Therefore, it is necessary to have a more accurate assessment of the childhood and adolescent overweight and obesity prevalence and take appropriate measures to reduce it, since it can cause health problems, such as cardiovascular diseases, hypertension, diabetes and asthma, as well as some mental disorders (15).

The percentile normative values and curves creation about the body fat percentage is a highly important approach in monitoring growth, assessing physical health and body fat in children, without leaving out the effect of the diet as well as cultural and social factors. Bioelectrical impedance analysis (BIA) may be a suitable tool for measuring the fat component because it is relatively inexpensive and simple to use. Percentages of body mass that are higher than 85th and 95th are respectively considered as overweight and obesity (16). Despite the importance of adipose tissue regulation for physical well-being in children and adolescents, limited percentile normative values and curves for adipose tissue percentage are available (17), and, to our knowledge, there is quite a small number of research studies in the countries of the Western Balkans and the Republic of North Macedonia in which the adipose tissue percentile values and curves are defined. Therefore, the present study followed the goal to define the acceptable percentile curves for the body fat percentage, through which overweight/obesity will be diagnosed in children and adolescents in the Republic of North Macedonia.

administrative purposes. For research purposes, a stratified quota sample was designed from all eight planning regions. For that, official data on students' assessments were used, which were published on the website of the State Statistics Office of the Republic of North Macedonia. Then, respondents in each segment/stratum were calculated and selected on grounds of the specific ratio of quotas according to: gender, ethnicity and place of residence (urban/rural). The research was conducted on a sample of 15,075 respondents, which represent about 9 % of the total population of students from elementary schools in the Republic of North Macedonia. The sample was divided into two subsamples according to the gender, namely 7,627 male and 7,448 female respondents. The total number of children and adolescents was divided into nine groups, according to chronological age (six years, seven years, eight years, nine years, ten years, eleven years, 12 years, 13 years, and 14 years of age). The average age of the respondents of both genders was 9.8 ± 2.4 years.

The study included all students whose parents agreed to participate in the project, who were psychophysically healthy and who regularly attended physical and health education classes. The respondents were treated in accordance with the Declaration of Helsinki (Edinburgh 2013 revision). The protocols were approved by the Ethics Commission at the St. Cyril and Methodius University in Skopje. The research was an integral part of the project "System for continuous and systematic monitoring of physical fitness among students at the national level under the name MAKFIT". The measurements were carried out during the period 2018-2022, in standard school conditions of the regular classes of Physical and Health Education (Fig. 1).



Figure 1.

Map of the statistical and planning regions of the Republic of North Macedonia.

METHODS

SUBJECTS

Officially, the Republic of North Macedonia is divided into eight planning regions (Fig. 1), which serve statistical, economic and

MEASUREMENTS

In order to achieve the objectives of the research, the following anthropometric parameters were measured: height, weight and body fat (fat tissue) percentage. Weight was

measured under standard conditions using a digital scale model BF-511 with a measurement accuracy of 0.1 kg. The measurement was conducted during the morning hours before breakfast, and the respondents were dressed in light clothes. The students' height was measured in a standing position without shoes, using a stadiometer with a precision of 0.1 cm.

The measurement of the percentage of body fat was carried out by the BIA method, which is a safe, simple, fast and relatively inexpensive method for measuring body composition, especially in epidemiological studies (18-20). Percentage body fat was measured by whole-body BIA to the nearest 0.1 % using a digital scale/body composition monitor (Omron BF 511, 50 kHz, 500 μ A, Kyoto, Japan), which includes an eight-sensor technology using both hands and feet. The participants stood with bare feet on electrodes on the scale with their knees and back straight while grasping a handle that also includes electrodes with both their hands horizontally raised, elbows extended straight, and maintaining a 90°-angle to the body. A previous study that compared body composition estimates using BIA devices with dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and whole body magnetic resonance imaging indicated that the use of devices with additional hand electrodes provides a more accurate prediction of body composition and are suitable for public use (21). In order to determine percentage body fat, the device uses electrical impedance, along with the participant's height, weight, age, and gender to generate results. The readings were obtained in duplicates and the average was recorded. According to the manufacturer's instructions, percentage body fat was measured two hours or more after breakfast (22). The measurement was conducted by experts in the field of kinesiology and medicine, who were previously trained to measure a certain anthropometric measure.

STATISTICAL ANALYSIS

The variables' normal distribution was determined by the Kolmogorov-Smirnov test. Basic descriptive statistical parameters (arithmetic mean and standard deviation) were calculated for all variables. Gender differences were determined using Student's t-test for independent samples. One factor analysis of variance and Tukey post hoc tests were used to establish the differences between the arithmetic means of adjacent age groups. A *p* value of < 0.05 was considered as statistically significant. A construction of the percentile curves is done using the LMS method. The method is based on the assumption that the data have a normal distribution at each level of covariability, where the percentiles for each age category are summed up based on the specificities of age, and previously, by the help of the Box-Cox transformation, the data was normalized (correction of symmetry) if necessary. Percentile normative standards and curves were generated using the LMSChart Maker Pro version 2.3 software package (The Institute of Child Health, London). The following percentiles normative standards were calculated: P3th, P5th, P10th, P25th, P50th, P75th, P90th, P95th and P98th. All comparisons were performed using SPSS 26.0 for Windows (IBM Corporation, New York, NY, United States).

RESULTS

The research was conducted on a sample of 15,075 children and adolescents (7,627 [50.6 %] boys and 7,448 [49.4 %] girls) aged six to 14, from eight regions of the Republic of North Macedonia. Boys had a statistically significantly higher body fat percentage between ages six and eight, while girls had a statistically significantly higher body fat percentage between the ages of 12 and 14. Statistically significant differences in the fat tissue percentage between boys and girls were not determined at nine, ten and eleven years of age (Table I).

Table I. Mean (SD) percentage of body fat for Macedonian children and adolescents aged 6-14 years and comparisons of the means

Age	Boys			Girls			t-value	p-value
	<i>n</i>	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD		
6 years	614	23.73	7.05	725	21.03	7.85	6.62	< 0.001
7 years	805	22.96	7.46	808	21.96	7.91	2.61	0.009
8 years	1085	23.05	8.03	1072	22.06	8.38	2.80	0.005
9 years	1050	23.94	7.92	1011	23.39	8.68	1.50	0.134
10 years	1026	24.22	8.17	934	23.52	8.56	1.84	0.065
11 years	889	23.28	8.49	821	23.26	8.25	0.05	0.962
12 years	756	21.79	8.47	738	24.18	7.91	-5.64	< 0.001
13 years	753	19.97	8.46	725	25.87	7.45	-14.24	< 0.001
14 years	649	18.44	7.77	614	27.26	6.71	-21.60	< 0.001

From the analysis of table I, it can be seen that the adipose tissue percentage shows oscillatory changes with the age increasing in both sexes. With the boys, body fat marks the highest percentage of increase between the 8th and 9th year; on average scale it is 0.88 %. With the girls, the greatest percentage increase in body fat is shown between the 12th and 13th year, which is by 1.69 % on average. With the boys from the 10th to the 14th year, there is a trend of decreasing the body fat percentage from year to year. With the girls between the ages of ten and eleven, the fat tissue percentage reduction occurs by 0.26 % on average, and after that it comes to a continuous increase of the body fat percentage until the age of 14. The fat tissue percentage shows the greatest variability for boys in their 13th year, while for girls it occurs in the 8th year. The lowest variability adipose tissue percentage with the boys is marked in the 6th year, while in girls in the 14th year.

From the values of the Tukey post hoc test, which was applied to establish the differences between the adjacent-age groups'

arithmetic means, it can be stated that significant statistical differences have been established with the girls: between eight- and nine-year-old adjacent-age groups, when there is an increase in the fat tissue percentage by about 1.33 % on average; between the 12- and 13-year-old adjacent-age groups, when there is an increase in the body fat percentage by approximately 1.69 %; and in the 13- and 14-year-old adjacent-age groups, in which there is an increase in the fat tissue percentage by about 1.38 % on average. With the boys, significant statistical differences are determined: between the eleven- and 12-year-old adjacent-age groups, when a decrease in the body fat percentage occurs by 1.49 %; between 12- and 13-year-old adjacent age groups, when there is a decrease in the body fat percentage by 1.82 %; and between the 13- and 14-year adjacent-age groups, when the fat tissue percentage decreases by 1.53 %. No significant statistical differences were determined between the other adjacent-age groups and between the two genders (Table II).

Table II. Percentage body fat in percentiles according to age and sex in the boys and girls in this study

Age (years)				Body fat percentage (%)									
	L	M	S	3p	5p	10p	25p	50p	75p	85p	90p	95p	97p
Boys													
6	0.7	23.2	0.3	10.8	12.2	14.5	18.5	23.2	28.2	30.9	32.9	35.8	37.7
7	0.7	22.9	0.3	10.2	11.7	13.9	18.0	22.9	28.0	30.9	32.9	35.9	38.0
8	0.7	23.0	0.3	9.9	11.4	13.7	17.9	23.0	28.4	31.4	33.5	36.7	38.9
9	0.7	23.3	0.4	9.8	11.2	13.7	18.0	23.3	29.0	32.3	34.5	37.9	40.2
10	0.6	23.3	0.4	9.4	10.9	13.4	17.8	23.3	29.3	32.7	35.1	38.7	41.2
11	0.6	22.5	0.4	8.8	10.3	12.6	17.0	22.5	28.6	32.1	34.6	38.4	41.0
12	0.5	21.1	0.4	8.0	9.3	11.5	15.7	21.1	27.1	30.7	33.2	37.1	39.7
13	0.5	19.3	0.4	7.1	8.3	10.3	14.2	19.3	25.2	28.7	31.2	35.1	37.8
14	0.4	17.4	0.4	6.2	7.3	9.1	12.7	17.4	23.1	26.6	29.1	33.0	35.7
Girls													
6	0.5	20.2	0.4	8.2	9.4	11.4	15.3	20.2	25.9	29.3	31.7	35.5	38.1
7	0.5	21.0	0.4	8.3	9.6	11.8	15.8	21.0	26.8	30.3	32.7	36.5	39.0
8	0.6	21.7	0.4	8.4	9.8	12.1	16.4	21.7	27.7	31.1	33.6	37.3	39.8
9	0.7	22.5	0.4	8.6	10.1	12.5	17.0	22.5	28.5	32.0	34.4	38.1	40.5
10	0.7	22.9	0.4	8.9	10.4	12.9	17.5	22.9	28.9	32.2	34.5	38.1	40.4
11	0.7	23.3	0.4	9.5	11.0	13.5	18.0	23.3	28.9	32.1	34.3	37.7	39.9
12	0.7	24.1	0.3	10.7	12.2	14.6	19.0	24.1	29.5	32.5	34.6	37.8	39.9
13	0.8	25.4	0.3	12.4	13.9	16.3	20.5	25.4	30.6	33.5	35.5	38.4	40.4
14	0.8	26.9	0.3	14.6	16.0	18.3	22.3	26.9	31.7	34.4	36.3	39.1	40.9

With the boys, the 50th percentile curve shows that the average value of the body fat percentage increases slightly from the age of 7-10 years, and after the 10th year it starts to decrease continuously until the 14th year, whereas the girls' average value of the body fat percentage continuously increases from the 6th to the 14th year. The boys' 5th percentile curve shows a continuous decrease from six to 14 years of age, which is especially pronounced after the 10th year. On the contrary, the girls' 5th percentile curve shows a continuous increase from the 6th to the 14th year, which is especially pronounced after the 11th year. The 95th percentile curve for boys shows an increase from six to ten years, then a decrease from eleven to 14 years. The 95th percentile curve for girls shows a slight increase from six to ten years, then a decrease at eleven years, and a slight increase again from 12 to 14 years (Fig. 2).

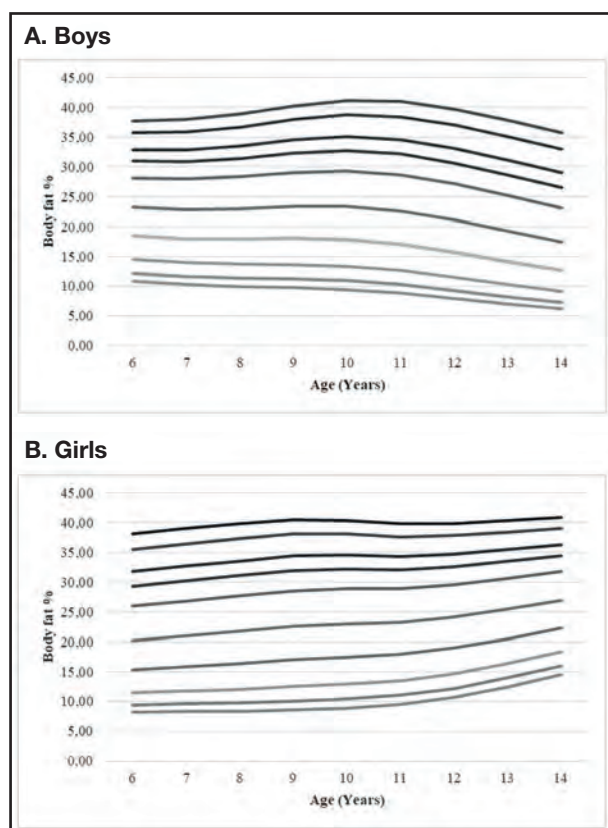


Figure 2.

Percentile curves for percentage body fat of boys (A) and girls (B).

The 50th percentile curves for the adipose tissue percentage in our study were compared to percentile curves from studies conducted in Thailand, Portugal, Turkish, Germany, United Kingdom, United States and the North of Iran. The percentile curves' comparison of the body fat percentage obtained in different studies that have been conducted in various countries should be considered with a great precaution, since the majority of these studies (except for the one performed in the North of Iran) have used different models of BIA, which is very probable to have impacted

the results. With the boys, the 50th percentile body fat percentage curve was significantly higher at the ages of six to 13 in comparison with studies conducted in other countries. With the girls, the adipose tissue curve at the 50th percentile was similar to the curves of children and adolescents from Turkey and the United Kingdom, lower than children and adolescents from Portugal, and higher than children and adolescents from the United States, Thailand and Germany. In addition, the patterns of all percentile curves of the fat tissue percentage in the girls from Macedonia were similar to the curves of girls from other countries (Fig. 3).

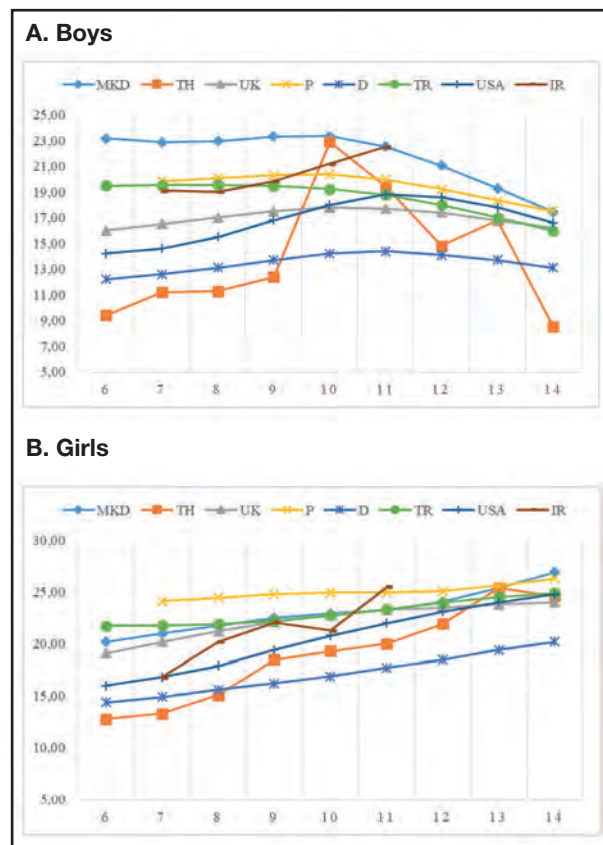


Figure 3.

Comparison of the 50th percentile curves. MKD: North Macedonia; TH: Thailand; UK: United Kingdom; P: Portugal; D: Germany; TR: Turkey; USA: United States; IR: North of Iran.

DISCUSSION

Certain anthropometric measures (such as upper arm circumference, waist circumference and neck circumference) can be used to assess the distribution of body fat in the central and peripheral body parts (7,23-25). DEXA is the most valid method for assessing body fat content and distribution, but it is an expensive and uneconomical method for both epidemiological studies and clinical practice (26). The other two commonly used methods for determining the body fat content and distribution are skinfold thickness and BIA (27,28).

This is the first study in which the normative percentile values and a curve for the body fat percentage have been constructed and measured with BIA for a large sample of Macedonian children and adolescents aged six to 14. The results of the research showed that the average values of the fat tissue percentage are not similar between the boys and girls from Macedonia. In boys, the 50th percentile curve shows that the average value of the adipose tissue percentage increases slightly between the ages of seven and ten, so that after the age of ten it starts to decrease continuously until the age of 14, whereas the average value of the fat tissue percentage in girls increases continuously from the 6th to the 14th year.

Williams et al. provide a cut-off for total percentage of body fat as 30 % for females and 25 % for males as these cut-offs have been significantly associated with cardiovascular risk factors in children and adolescents (29). McCarthy recommends that a body fat percentage between the 85th and 95th percentile is considered to have an excess body fat percentage and above the 95th percentile the respondent is considered to be obese (30). The value obtained from the BIA above the 85th percentile can be considered to mark that the respondent has an excessive body fat percentage (31). In a study published by McCarthy et al., the 85th and 95th body fat percentile values were defined as the cut-off values of excess fat and obesity (30). Their explanation was based on the similarity of percentile curves of body fat percentage (85th and 95th) to percentile curves of body mass index, which are defined by the International Obesity Task Force (30). No consensus has been reached on the diagnosis of obesity based on body fat percentage values (27,28,32). A certain number of studies, which define obesity using BIA, consider that by determining the body fat percentage they would provide additional and useful information for the assessment of obesity in children and adolescents.

In those cases, where body mass index values are within normal values but the body fat content measured by the BIA method shows higher or normal values, the BIA would provide significantly important additional information. On the contrary, a high body mass index does not indicate a high body fat percentage or a disorder of body fat distribution (33). In both cases, the BIA method can be a reliable alternative method that would be used in routine clinical practice (32).

For American girls, the curve for body fat percentage increases continuously with age, while for boys, the body fat percentage increases from age five to eleven, and after age eleven it begins to decrease continuously until the age of 14 (17). In German children aged 3-18, similar to our study, the curve of the fat tissue percentage in girls increases continuously with age, whereas in boys it increases from five to eleven years and then gradually decreases (21). In addition, a study of Turkish children showed that the curve for the body fat percentage in boys increased from seven to ten years of age and then decreased from the age of ten until age 14, while the curve for girls shows continuous increases at a constant rate until the age of 14 (34). In Thai boys, the curve for the body fat percent at the 50th and lower percentiles increases slowly until the age of 12, then decreases slightly until

age 15, and then increases again until age 18. In girls, percentile curves for body fat percentage increase steadily from six to 18 years (35). In Portuguese children and adolescents, the body fat percentage increases with age (7-17 years) only in girls (4 %); in boys there is a slight decrease of 3 %. Girls show higher median body fat percentage values than boys at all ages and percentiles, with the exception of the 97th percentile, where eight- to 12-year-old boys have about 0.6-3 % higher body fat percentage than girls at same age (36).

In Chinese children aged 6-18 years, the body fat percentage curve is constant in boys in all age groups, while it shows an increasing trend in girls (37). Kim et al. found in their research that the developmental changes in the curve of the fat tissue percentage differed between Korean boys and girls, with the percentage of the fat component showing a trend of decrease in boys and a gradual increase with age in girls (38). The results of our study showed that the average body fat percentage in boys was statistically significantly higher at ages six to eight, while girls had a statistically significantly higher body fat percentage at the ages 12 to 14 years.

Borrud et al. found that the pattern of body fat distribution differed between American boys and girls, with a higher percentage of body fat in girls than in boys in most age groups, increasing steadily with age in girls (39). The research results in Babol, north of Iran, showed that the body fat average values differ between boys and girls. The 50th percentile curve was slightly higher in boys aged 7-11, and having the highest fat percentage of 22.5 % at the age of eleven years; whereas the fat average percentage in girls aged 7-9 increases with age (16.8-22.05 %), having a slight decrease at the age of nine years, and then reaching the peak of 25.5 % at the age of eleven years (40).

The present study provides first percentile reference values and curves that can be used for the clinical assessment of obesity in Macedonian children and adolescents and provides data for comparison to other countries. The differences in the shape of the percentile curves for the adipose tissue percentage between different countries are due to genetic factors, lifestyle habits, ethnicity, different sampling methods and the BIA model used, among other unknown factors (37).

CONCLUSION

Based on the obtained results, it can be concluded that in this research the first reference percentile curves for the body fat percentage about Macedonian children and adolescents were defined, where in boys they were significantly higher in comparison with those of children and adolescents from other countries. The obtained results for the percentile reference values and curves can help medical and other health advisors to identify and prevent pediatric obesity and reduce the risk of health problems later in life. However, more clinical correlation studies are needed before reliable advice can be offered concerning the percentage of body fat that is meaningful in relation to cardiovascular disease.

REFERENCES

- Colombo O, Villani S, Pinelli G, Trentani C, Baldi M, Tomarchio O, et al. To treat or not to treat: comparison of different criteria used to determine whether weight loss is to be recommended. *Nutr J* 2008;7:5. DOI: 10.1186/1475-2891-7-5
- Eissa MA, Gunner KB; University of Texas-Houston Health Science Center. Evaluation and management of obesity in children and adolescents. *J Pediatr Health Care* 2004;18(1):35-8. DOI: 10.1016/j.pedhc.2003.11.002
- Gontarev S, Kalac R. The relationship between overweight, obesity and physical fitness among eleven and twelve-year-old Macedonian adolescents. *JPES* 2014;14(2):178.
- Gontarev S, Kalac R, Velickovska LA, Zivkovic V. Physical fitness reference standards in Macedonian children and adolescents: the MAKFIT study. *Nutr Hosp* 2018;35(6):1275-86. DOI: 10.20960/nh.1881
- Gontarev S, Kalac R, Velickovska L, Stojmanovska D, Misovski A, Milenkovski J. Health-related physical fitness of normal, stunted and overweight children aged 6-14 years in Macedonia. *Nutr Hosp* 2018;35(5):1208-14. DOI: 10.20960/nh.1794
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Myrtaj N, Maliqi A, Gontarev S, Kalac R, Georgiev G, Stojanovska BB. Antropometría y Composición Corporal de Adolescentes en Macedonia. *Int J Morphol* 2018;36(4):1398-406. DOI: 10.4067/S0717-95022018000401398
- Órtega FB, Leskošek B, Blagus R, Gil-Cosano JJ, Mäestu J, Tomkinson GR, et al. European fitness landscape for children and adolescents: updated reference values, fitness maps and country rankings based on nearly 8 million test results from 34 countries gathered by the FitBack network. *Br J Sports Med* 2023;57(5):299-310. DOI: 10.1136/bjsports-2022-106176
- Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Gouya MM, Razaghi EM, Delavari A, et al.; CASPIAN Study Group. Association of physical activity and dietary behaviours in relation to the body mass index in a national sample of Iranian children and adolescents: CASPIAN Study. *Bull World Health Organ* 2007;85(1):19-26. DOI: 10.2471/BLT.06.030783
- Lee HA, Lee WK, Kong KA, Chang N, Ha EH, Hong YS, et al. The effect of eating behavior on being overweight or obese during preadolescence. *J Prev Med Public Health* 2011;44(5):226-33. DOI: 10.3961/jpmph.2011.44.5.226
- Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. *Obes Rev* 2001;2(2):117-30. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2001.00033.x
- Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Danaei G, Rodgers A, Mathers CD, et al. Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors. In: *Global burden of disease and risk factors*. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development, The World Bank; 2006. pp. 241-396.
- Daniels SR. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 2006;16(1):47-67. DOI: 10.1353/foc.2006.0004
- Ghadimi R, Asgharzadeh E, Sajjadi P. Obesity among Elementary School children: a growing concern in the north of Iran, 2012. *Int J Prev Med* 2015;6:99.
- Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007;150(1):12-7.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.08.042
- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7(4):284-94. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x
- Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body fat percentile curves for U.S. children and adolescents. *Am J Prev Med* 2011;41(4 Suppl 2):S87-S92.
- Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):436S-48S. DOI: 10.1093/ajcn/64.3.436S
- Kettaneh A, Heude B, Lommez A, Borys JM, Ducimetière P, Charles MA. Reliability of bioimpedance analysis compared with other adiposity measurements in children: the FLVS II Study. *Diabetes Metab* 2005;31(6):534-41. DOI: 10.1016/S1262-3636(07)70228-8
- Tyrrell VJ, Richards G, Hofman P, Gillies GF, Robinson E, Cutfield WS. Foot-to-foot bioelectrical impedance analysis: a valuable tool for the measurement of body composition in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(2):273-8. DOI: 10.1038/sj.jco.0801531
- Bosy-Westphal A, Later W, Hitz B, Sato T, Kossel E, Gluer CC, et al. Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obes Facts* 2008;1(6):319-24. DOI: 10.1159/000176061
- Healthcare Omron. Omron Body Composition Monitor. Instruction Manual BF 511. Kyoto, Japan: Omron Healthcare Cooperation Ltd.; 2008.
- Cicek B, Ozturk A, Mazicioglu MM, Elmali F, Turp N, Kurtoglu S. The risk analysis of arm fat area in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol* 2009;36(1):28-37. DOI: 10.1080/03014460802537690
- Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):733-9. DOI: 10.1007/s00431-009-1104-z
- Bojanic D, Ljubojevic M, Krivokapic D, Gontarev S. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. *Nutr Hosp* 2020;37(4):786-93. DOI: 10.20960/nh.03006
- Kohrt WM. Preliminary evidence that DEXA provides an accurate assessment of body composition. *J Appl Physiol* (1985) 1998;84(1):372-7. DOI: 10.1152/jappl.1998.84.1.372
- Chan YL, Leung SS, Lam WW, Peng XH, Metreweli C. Body fat estimation in children by magnetic resonance imaging, bioelectrical impedance, skinfold and body mass index: a pilot study. *J Paediatr Child Health* 1998;34(1):22-8. DOI: 10.1046/j.1440-1754.1998.00147.x
- Haroun D, Croker H, Viner RM, Williams JE, Darch TS, Fewtrell MS, et al. Validation of BIA in obese children and adolescents and re-evaluation in a longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(12):2245-50. DOI: 10.1038/oby.2009.98
- Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992;82(3):358-63. DOI: 10.2105/AJPH.82.3.358
- McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):598-602. DOI: 10.1038/sj.jco.0803232
- Mueller WH, Harist RB, Doyle SR, Labarthe DR. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in U.S. adolescents 8-17 years old: Project HeartBeat! *Am J Hum Biol* 2004;16(2):135-50. DOI: 10.1002/ajhb.20002
- Wright CM, Sherriff A, Ward SC, McCol JH, Reilly JJ, Ness AR. Development of bioelectrical impedance-derived indices of fat and fat-free mass for assessment of nutritional status in childhood. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(2):210-7. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602714
- Brann LS. Classifying preadolescent boys based on their weight status and percent body fat produces different groups. *J Am Diet Assoc* 2008;108(6):1018-22. DOI: 10.1016/j.jada.2008.03.007
- Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1329-35. DOI: 10.1007/s00431-010-1225-4
- Puwanant M, Mo-Suwan L, Jaruratanasirikul S, Jessadapakorn W. Body-fat-percentile curves for Thai children and adolescents. *Nutrients* 2023;15(2):448. DOI: 10.3390/nu15020448
- Chaves R, Baxter-Jones A, Souza M, Santos D, Maia J. Height, weight, body composition, and waist circumference references for 7- to 17-year-old children from rural Portugal. *Homo* 2015;66(3):264-77. DOI: 10.1016/j.jchb.2014.03.007
- Sung RY, So HK, Choi KC, Li AM, Yin J, Nelson EA. Body fat measured by bioelectrical impedance in Hong Kong Chinese children. *Hong Kong Med J* 2009;15(2):110-7.
- Kim K, Yun SH, Jang MJ, Oh KW. Body fat percentile curves for Korean children and adolescents: a data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *J Korean Med Sci* 2013;28(3):443-9. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.3.443
- Ogden CL, Li Y, Freedman DS, Borrud LG, Flegal KM. Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004. *Natl Health Stat Report* 2011;9(43):1-7.
- Esmaili H, Hajiahmadi M, Tavakoli H, Ghadimi R. First reference curve for body fat percentage among schoolchildren of Babol in north of Iran: an international comparison. *J Pediatr Rev* 2019;7(1):61-6. DOI: 10.32598/jpr.7.1.61



Trabajo Original

Pediatría

Asociación entre el estado nutricional y la competencia motriz en escolares de la Patagonia chilena

Association between weight status and motor competence in schoolchildren from Chilean Patagonia

Pablo Cumilef-Bustamante¹, Óscar Millalonco¹, Mauricio Díaz-Alvarado^{2,3}, Catalina Rivera-Gutiérrez^{4,5}, Luis Henríquez-Alvear^{4,5}, Jaime Carcamo-Oyarzun^{4,5}, Pedro Delgado-Floody^{4,5,6}

¹Programa de Magíster en Educación Física. Departamento de Educación Física. Universidad de La Frontera. Temuco, Araucanía. Chile. ²Programa de Doctorado en Didácticas Específicas. Didáctica de la Educación Física. Universidad de Valencia. Valencia. ³Departamento de Educación Física. Universidad de Magallanes. Punta Arenas, Chile. ⁴Centro de Investigación en Alfabetización Motriz. ⁵Departamento de Educación Física. Universidad de La Frontera. Temuco, Araucanía. Chile. ⁶Departamento de Educación Física y Deportes. Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad de Granada. Granada

Resumen

Introducción: la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil es un problema de salud pública global y es necesario adoptar medidas como el fomento de la actividad física. Uno de los factores reconocidos para ello es el desarrollo de la competencia motriz, debido a su interacción dinámica con la actividad física, por lo que es necesario entender su relación con el estado nutricional.

Objetivo: este estudio tiene como objetivos determinar si existen diferencias en los niveles de competencia motriz de escolares de la Patagonia chilena según su estado nutricional, así como determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de competencia motriz en estos escolares.

Material y métodos: se evaluaron 295 niños y niñas de entre diez y 13 años de Coyhaique y Punta Arenas. Para determinar el estado nutricional se utilizó el IMC. Para evaluar la competencia motriz se utilizó el test MOBAC 5-6.

Resultados: los escolares con un estado nutricional normal presentaron mayores valores de competencia motriz en control del cuerpo ($M = 3,1$; $DE = 1,84$) en comparación con escolares con sobrepeso ($M = 2,7$; $DE = 1,68$) y obesidad ($M = 1,7$; $DE = 1,57$), presentándose diferencias significativas entre todos los grupos ($p < 0,001$). En control de objetos no se encontraron diferencias entre los grupos. Se estableció una asociación inversa del control de objetos con el sexo ($\beta: 1,49$; $p < 0,001$) y con el IMC ($\beta: -0,05$; $p = 0,026$). En control del cuerpo se presentó una asociación inversa con el IMC ($\beta: -0,11$; $p < 0,001$).

Conclusión: existe una asociación inversa entre el estado nutricional y la competencia motriz. Los escolares con mayores valores de IMC tienden a tener un desempeño más bajo en control del cuerpo. Estos resultados subrayan la importancia de abordar la competencia motriz como parte de los esfuerzos para combatir el sobrepeso y la obesidad en los niños.

Palabras clave:

Habilidades motrices.
Desarrollo motor. Estados de peso. Actividad física.
Alfabetización motriz.
Estudiantes.

Recibido: 03/09/2023 • Aceptado: 21/10/2023

Agradecimientos: los autores de este estudio agradecen a los niños y niñas que participaron en él, y a sus padres, madres y apoderados, que permitieron su participación, así como a los directivos y profesorado de los centros que posibilitaron su realización.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Cumilef-Bustamante P, Millalonco O, Díaz-Alvarado M, Rivera-Gutiérrez C, Henríquez-Alvear L, Carcamo-Oyarzun J, Delgado-Floody P. Asociación entre el estado nutricional y la competencia motriz en escolares de la Patagonia chilena. *Nutr Hosp* 2024;41(3):567-573
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04916>

Correspondencia:

Jaime Carcamo-Oyarzun. Centro de Investigación en Alfabetización Motriz (CIAM). Av. Francisco Salazar, 01145. 4811230 Universidad de La Frontera. Temuco, Araucanía. Chile
e-mail: jaime.carcamo@ufrontera.cl

Abstract

Background: the prevalence of overweight and obesity in the child population is a global public health problem, with measures such as the promotion of physical activity being necessary. One of the recognized factors for this is the development of motor competence, due to its dynamic interaction with physical activity, so it is necessary to understand its relationship with weight status.

Objective: the aims of this study are to determine whether there are differences in the levels of motor competence of schoolchildren in Chilean Patagonia according to their nutritional status, as well as to determine the association between body mass index (BMI) and the levels of motor competence in these schoolchildren.

Material and methods: we evaluated 295 boys and girls in 5th and 6th grade of primary school, from educational centres in Coyhaique and Punta Arenas. We used the MOBAK 5-6 test to assess their motor competence.

Results: schoolchildren with normal weight status presented higher values of motor competence in self-movement ($M = 3.1$; $SD = 1.84$) compared to overweight ($M = 2.7$; $SD = 1.68$) and obese schoolchildren ($M = 1.7$; $SD = 1.57$), presenting significant differences between all groups ($p < 0.001$). In object control, no differences were found between the groups. In addition, there was an inverse association of object control with gender ($\beta: 1.49$; $p < 0.001$) and BMI ($\beta: -0.05$; $p = 0.026$), while self-movement had an inverse association with BMI ($\beta: -0.11$; 95 % CI: $-0.15 -0.07$; $p < 0.001$).

Conclusion: weight status and motor competence are associated. Schoolchildren with higher BMI values tend to perform lower in self-movement. These results underline the importance of addressing motor competence in efforts to combat overweight and obesity in children.

Keywords:

Motor skills. Motor development. Weight status. Physical activity. Physical literacy. Students.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil es uno de los problemas de salud pública más preocupantes que la sociedad actual debe enfrentar y se considera una epidemia de carácter mundial (1). Chile es uno de los países del Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) con las tasas más altas de sobrepeso y obesidad infantil (2), situación que se agudiza en la zona de la Patagonia chilena, compuesta por las regiones de Aysén y Magallanes, en donde la proporción de escolares de 5.º año de Primaria que sufre malnutrición por exceso llega a 58,1 % y 57,8 %, respectivamente (3).

Dentro de las consecuencias de la obesidad infantil se encuentra el riesgo de desarrollar diversas afecciones crónicas, como diabetes de tipo 2, hipertensión, niveles elevados de colesterol y apnea del sueño (4,5). Además, la obesidad infantil puede provocar problemas psicosociales y reducir la calidad de vida de los niños y niñas, ya que puede afectar a su autoestima y a su bienestar mental general (6). Por esta razón, es crucial dar prioridad al desarrollo de medidas de prevención e intervención que permitan controlar esta problemática, y el fomento de la actividad física es un pilar fundamental en este sentido (7).

Una estrategia eficaz para promover la actividad física en la población escolar es centrarse en mejorar su competencia motriz (8). La competencia motriz se refiere a la capacidad de desarrollar y demostrar con éxito diversas habilidades motrices fundamentales (9). Al mejorar estas habilidades motrices fundamentales, los niños y niñas tienen más probabilidades de participar en juegos y deportes de manera físicamente activa (10).

Se ha evidenciado que el fomento de la competencia motriz no solo aumenta el nivel de actividad física de la población infanto-juvenil, sino que también repercute positivamente en su salud y bienestar general (11). Los niños, niñas y adolescentes que son competentes motrizmente tienen más confianza para participar en diferentes tipos de actividades físicas, lo que conduce a una mejora de los niveles de aptitud física (12,13). Al desarrollar óptimos niveles de competencia motriz y actividad física, se puede generar una espiral positiva para mantener un peso saludable (12,14).

El modelo conceptual de Stodden y cols. (14) propuso que las trayectorias de sobrepeso y obesidad pueden desencadenarse por los efectos acumulativos de una baja competencia motriz, baja capacidad física relacionada con la salud y bajos niveles de competencia motriz percibida durante la infancia (14). De esta forma, una baja competencia motriz puede dar lugar a una baja participación en actividades lúdicas de movimiento y/o deportes organizados durante la infancia, lo que conduce a un espiral negativo de alejamiento de un estilo de vida activo (14). Numerosos estudios han demostrado sistemáticamente la existencia de un vínculo directo entre la competencia motriz y el índice de masa corporal (IMC) de niños y niñas (13,15). Estos hallazgos sugieren una relación negativa entre competencia motriz y estatus de peso, donde escolares que poseen niveles más bajos de competencia motriz tienden a tener una mayor probabilidad de presentar sobrepeso u obesidad (16).

Considerando que en Chile existe escasa evidencia acerca de esta problemática, y que se presenta una alta prevalencia tanto de obesidad (17) como de inactividad física en la población escolar (18), se hace necesario realizar investigaciones que permitan comprender con mayor profundidad la relación entre la competencia motriz y el estado de peso de los escolares chilenos. Por esta razón, este estudio tiene como objetivos determinar si existen diferencias en los niveles de competencia motriz de escolares de la Patagonia chilena según su estado nutricional, así como determinar la asociación entre el IMC y los niveles de competencia motriz de escolares de la Patagonia chilena.

MATERIAL Y MÉTODOS

PARTICIPANTES

Para este estudio analítico transversal no experimental se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, en donde participaron 295 escolares (46 % niñas; edad $M = 11,2$; $DE = 0,94$) de siete centros educacionales de las ciudades

de Coyhaique (Región de Aysén) y Punta Arenas (Región de Magallanes), en la Patagonia chilena (sur de Chile). El criterio de inclusión fue estar cursando 5.º y 6.º año básico (por ejemplo, 10-12 años de edad). Los criterios de exclusión fueron no participar regularmente de las clases de Educación Física y haber recibido algún diagnóstico que no le permita la práctica de actividad física. El protocolo del estudio contó con la aprobación del Comité Ético Científico Universidad de La Frontera según acta n.º 088_21. Los padres o apoderados firmaron un consentimiento y los escolares dieron su asentimiento escrito para participar voluntariamente del estudio.

INSTRUMENTOS

Competencia motriz

Se utilizó el test MOBAK 5-6 (19) en su versión validada al español (20,21), diseñado para evaluar la competencia motriz de escolares de 5.º y 6.º año de Primaria (10-12 años). El test consta de ocho tareas motrices organizadas en dos dimensiones: control de objetos (lanzar, atrapar, conducir con la mano y conducir con el pie) y control del cuerpo (equilibrarse, rodar, saltar y correr). Cada tarea se puntúa de cero a dos puntos dependiendo de la cantidad de aciertos (cero aciertos = cero puntos; un acierto = un punto; dos aciertos = dos puntos), los cuales, al sumarlos todos, entregan la puntuación de cada dimensión. De esta forma, el rango del puntaje de cada dimensión va de un mínimo de cero puntos a un máximo de ocho puntos. Valores bajo los tres puntos indican una necesidad de reforzamiento motriz (22).

Estado nutricional

Para evaluar el peso se utilizó una balanza de la marca Seca®, modelo 803, con una precisión de 0,1 kg y una capacidad máxima de 150 kg. La estatura se evaluó utilizando un estadiómetro Seca®, modelo 217, con una precisión de 1 mm. La medición se realizó con los pies descalzos y con la menor cantidad de ropa posible. El IMC se calculó con la fórmula kg/m^2 . Para determinar el estado nutricional se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (23), considerando los parámetros específicos para cada edad y sexo. Estas clasificaciones corresponden a desnutrición (-2 DE), normal (entre -2 DE y $+1$ DE), sobrepeso (entre $+1$ DE y $+2$ DE) y obesidad (sobre $+2$ DE) (OMS, 2013).

Procedimientos

El test MOBAK 5-6 fue aplicado en los horarios correspondientes a las clases de Educación Física del estudiantado, las cuales en su mayoría eran realizadas en las mañanas. Previo al comienzo de la clase, el equipo evaluador preparaba las estaciones y las marcaba. Un grupo de ocho evaluadores capacitados en la Batería MOBAK aplicó el test. Cada curso a evaluar se dividía en

ocho grupos, que variaban en tamaño de tres a cinco estudiantes según la cantidad en la clase. Cada grupo era dirigido por uno de los evaluadores, quien los acompañaba a cada estación y explicaba la tarea motriz que debían realizar, demostrándola previamente. Además de las estaciones de las tareas motrices del test MOBAK, también se habilitó una estación donde los evaluadores medían el peso y la talla. La aplicación total del test tomaba aproximadamente 60 minutos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon estadísticos descriptivos (medidas de tendencia central y frecuencias absolutas y relativas). Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables siguieron la distribución normal. Los resultados indicaron que no se cumplió el supuesto de normalidad, por lo que se decidió utilizar pruebas estadísticas no paramétricas. Para comparar las variables antropométricas y de competencia motriz según sexo y estado nutricional se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, respectivamente. Para determinar la asociación de sexo, edad e IMC con las dimensiones de la competencia motriz se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple ajustando las variables por región, establecimiento educacional y curso. Se consideró como nivel de significancia $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el *software* IBM SPSS 25.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las estadísticas descriptivas según el sexo de los escolares. Solo en los resultados correspondientes a la competencia motriz de control de objetos se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$), en donde los niños ($M = 3,7$; $DE = 2,08$) presentan valores más altos que las niñas ($M = 2,3$; $DE = 1,72$). En las otras variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla II se presentan las estadísticas descriptivas según la región de los escolares. Se encontraron diferencias significativas en las variables de edad, peso y talla, en donde los escolares de Magallanes presentan mayores valores. Sin embargo, en las variables principales del estudio, es decir, IMC y competencia motriz (control de objetos y control del cuerpo), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla III se presentan las estadísticas descriptivas según el estado nutricional de los escolares. No se encontraron casos dentro de la categoría de desnutrición. En las variables correspondientes a la competencia motriz se hallaron diferencias significativas solo en el desempeño de control del cuerpo, en donde los escolares con estado nutricional normal ($M = 3,1$; $DE = 1,84$) presentan mayores valores que los escolares con sobrepeso ($M = 2,7$; $DE = 1,68$) y obesidad ($M = 1,7$; $DE = 1,57$), con diferencias significativas entre todos los grupos ($p < 0,001$). En la competencia motriz correspondiente al control de objetos no se encontraron diferencias entre ninguno de los grupos.

Tabla I. Estadística descriptiva según sexo

	Niñas		Niños		Valor <i>p</i>
	M	DE	M	DE	
Edad (años)	11,3	1,05	11,2	0,84	0,870
Peso (kg)	49,7	13,74	49,5	13,19	0,991
Talla (cm)	1,50	0,08	1,50	0,09	0,304
IMC (kg/m ²)	22,0	5,29	22,4	4,72	0,542
Control de objetos*	2,3	1,72	3,7	2,08	$p < 0,001^{\dagger}$
Control del cuerpo*	2,5	1,78	2,3	1,82	0,287

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media aritmética (M) y desviación estándar (DE) y porcentajes. Prueba U de Mann-Whitney. *Rango de 0 a 8 puntos. [†]Diferencias significativas al nivel de $p \leq 0,05$.

Tabla II. Estadística descriptiva según región

	Magallanes		Aysén		Valor <i>p</i>
	M	DE	M	DE	
Edad (años)	11,67	0,73	10,93	0,96	$p < 0,001^{\dagger}$
Peso (kg)	51,95	14,52	47,97	12,40	0,020 [†]
Talla (cm)	1,50	0,08	1,47	0,08	0,023 [†]
IMC (kg/m ²)	22,78	5,76	21,78	4,35	0,120
Control de objetos*	3,25	2,13	2,91	1,97	0,194
Control del cuerpo*	2,49	1,74	2,31	1,84	0,370

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media aritmética (M) y desviación estándar (DE) y porcentajes. Prueba U de Mann-Whitney. *Rango de 0 a 8 puntos. [†]Diferencias significativas al nivel de $p \leq 0,05$.

Tabla III. Estadística descriptiva según estado nutricional

	Normal		Sobrepeso		Obesidad		Valor <i>p</i>
	M	DE	M	DE	M	DE	
Edad (años)	11,3	0,78	11,2	0,76	11,2	0,77	0,902
Peso (kg)	38,8	6,21	47,2	6,38	62,3	11,78	0,000 [†]
Talla (cm)	1,5	0,08	1,5	0,08	1,5	0,07	0,003 [†]
IMC (kg/m ²)	17,9	1,56	21,5	1,89	27,3	3,77	$p < 0,001^{\dagger}$
Control de objetos*	3,2	2,00	3,0	1,88	3,0	2,14	0,667
Control del cuerpo*	3,1	1,84	2,7	1,68	1,7	1,57	$p < 0,001^{\dagger}$

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media aritmética (M) y desviación estándar (DE) y porcentajes. Prueba de Kruskal-Wallis. *Rango de 0 a 8 puntos. [†]Diferencias significativas al nivel de $p \leq 0,05$.

En la tabla IV se presenta el análisis de correlación entre la competencia motriz y el IMC. Se encontró una relación significativa negativa entre el IMC y el control del cuerpo ($\rho = -0,320$; $p < 0,001$), mientras que entre IMC y control de objetos no se encontraron relaciones significativas.

La tabla V representa la asociación entre las variables del estudio, en donde la competencia motriz de control de objetos presentó una asociación inversa con el sexo (β : 1,49; IC 95 %: 1,04-1,94; $p < 0,001$) y el IMC (β : -0,05; IC 95 %: -0,10 a -0,01; $p = 0,026$). Por su parte, la competencia motriz de control del cuerpo también presentó una asociación inversa con el IMC (β : -0,11; IC 95 %: -0,15 a -0,07; $p < 0,001$).

Tabla IV. Coeficientes de correlación de Spearman entre IMC, control de objetos y control del cuerpo

	1	2	3
1. Control de objetos	-	-	-
2. Control del cuerpo	0,310*	-	-
3. IMC	-0,063	-0,320*	-

IMC: índice de masa corporal. *La correlación es significativa al nivel de $p \leq 0,001$.

Tabla V. Asociación entre las dimensiones de competencia motriz de control de objetos y de control del cuerpo con la edad, el sexo y el IMC

	β	IC 95 %	Beta	ET	Valor p
Control de objetos					
Edad (años)	-0,05	(-0,36; 0,26)	-0,02	0,16	0,734
Sexo (ref. niñas)	1,49	(1,04; 1,94)	0,37	0,23	$p < 0,001^*$
IMC (kg/m ²)	-0,05	(-0,10; -0,01)	-0,13	0,02	0,026*
Control del cuerpo					
Edad (años)	0,08	(-0,21; 0,37)	0,04	0,15	0,587
Sexo (ref. niñas)	-0,20	(-0,62; 0,22)	-0,06	0,21	0,356
IMC (kg/m ²)	-0,11	(-0,15; -0,07)	-0,30	0,02	$p < 0,001^*$

ET: error típico; IMC: índice de masa corporal. Valores representan β (IC 95 %). Valores ajustados por establecimientos educacional, región y curso. *Diferencias significativas al nivel de $p \leq 0,05$.

DISCUSIÓN

El presente estudio ha tenido como objetivos determinar si existen diferencias en los niveles de competencia motriz de escolares de la Patagonia chilena según su estado nutricional, así como determinar la asociación entre el estado nutricional y los niveles de competencia motriz de escolares de la Patagonia chilena. Los análisis para determinar si existen diferencias en los niveles de competencia motriz de escolares de la Patagonia chilena según su estado nutricional arrojaron que solo en el control del cuerpo existen diferencias significativas, en donde los estudiantes con un estado nutricional normal presentan mejores rendimientos, seguidos de los estudiantes con sobrepeso, mientras que los estudiantes con obesidad obtienen los resultados más bajos. En consecuencia, el análisis de correlación confirmó esta relación negativa significativa entre IMC y control del cuerpo, lo que coincide con lo reportado en una revisión sistemática por Barnett y cols. (12), en donde la mayoría de los estudios presentaron una asociación en favor de los escolares que presentan IMC bajos. Esta prevalencia de bajo desempeño motriz en las pruebas de control del cuerpo por parte de escolares con alto IMC se puede deber a la complejidad de mover una masa mayor, lo que implica una mayor dificultad para controlar el cuerpo (34,35). Los valores de CM en la dimensión de control de objetos de los escolares que presentan un estado nutricional de sobrepeso y de obesidad se encuentran bajo el umbral teórico de tres puntos, lo que indica que necesitan reforzamiento motriz para el desarrollo de las habilidades motrices de locomoción y estabilidad. El reforzamiento motriz en escolares con esta condición puede favorecer la práctica de la actividad física, ya que no solo mejora el desempeño motriz, sino que también fomenta la percepción de competencia, la motivación y el disfrute hacia la actividad física (36).

Al comparar los resultados de competencia motriz según el sexo es posible determinar que solo en la dimensión control de

objetos existen diferencias significativas, siendo los niños quienes demuestran un desempeño más alto que las niñas. Esto coincide con los diversos estudios que han abordado esta variable, confirmando esta tendencia a favor de los niños tanto a nivel internacional (24,25) como nacional (26-28). En cuanto al control del cuerpo, los resultados no demuestran diferencias entre sexo, lo que concuerda con otros estudios que han abordado esta temática (13). Algunos estudios indican que estas diferencias se asocian a los estereotipos que niños y niñas enfrentan al momento de participar en actividades físicas, en donde los niños son más activos y participan de juegos que incluyen balón o deportes de equipo (27), mientras que las niñas tendrían menos ofertas y participan menos de este tipo de actividades (29,30).

Con respecto a los niveles de competencia motriz según la región de proveniencia de los participantes, no se encontraron diferencias significativas al comparar los escolares de Aysén y Magallanes, siguiendo la tendencia de bajo desempeño motriz encontrada en otras regiones de Chile (31-33). Considerando los valores referenciales planteados por Herrmann y cols. (22), los escolares de la Patagonia chilena participantes en este estudio presentan valores por debajo de los tres puntos, lo que indicaría una necesidad de reforzamiento motriz. Esta tendencia se repite en estudiantes chilenos de edades similares pertenecientes a la Región de La Araucanía (31-33), quienes también presentan resultados que no sobrepasan los tres puntos, por lo que es necesario adoptar medidas para mejorar esta situación.

Es importante mencionar que este estudio presenta algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra, que no permite hacer una inferencia a toda la población escolar chilena. Asimismo, si bien el IMC es un índice muy utilizado para determinar el estado nutricional, no es una de las mediciones más precisas para la determinación del estatus de peso. Para futuros estudios, se recomienda registrar los niveles de actividad física, ya que pueden permitir entender de mejor manera cómo la competencia motriz se relaciona con el estado nutricional.

Los resultados del estudio evidencian la necesidad de generar programas que puedan fomentar el desarrollo de la competencia motriz, especialmente en los estudiantes con sobrepeso y obesidad, ya que son quienes se encuentran en el rango de necesidad de reforzamiento motriz (22). Tal y como lo plantea Stodden y cols. (14), bajos niveles de competencia motriz provocarán una espiral negativa en donde interactuarán bajos niveles de actividad física, bajos niveles de condición física y bajos niveles de percepción de competencia. Es importante continuar esta línea de investigación y profundizar en esta temática, determinando causalidades en esta relación IMC-competencia motriz, principalmente a través de estudios longitudinales (12).

CONCLUSIÓN

En conclusión, existió una asociación inversa entre el estado nutricional y la competencia motriz. Los escolares con mayores valores de IMC tienden a tener un desempeño más bajo en la dimensión de control del cuerpo. Estos resultados subrayan la importancia de abordar la competencia motriz como parte de los esfuerzos para combatir el sobrepeso y la obesidad en los niños. El fomentar la competencia motriz puede tener un impacto positivo en la participación en actividades físicas, lo que, a su vez, podría contribuir a la mejora de la salud y el bienestar general de los escolares. Al profundizar el estudio de esta temática se podrá dar comprensión a la dinámica de esta problemática, lo que permitirá generar ideas y plantear estrategias para el desarrollo de la competencia motriz y fomentar la práctica regular de actividad física. La aplicación de medidas en esta dirección será un aporte muy importante para ayudar a combatir la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad que predomina en la Patagonia chilena.

BIBLIOGRAFÍA

- Kumar S, Kaufman T. Childhood obesity. *Panminerva Med* 2018;60(4):200-12. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03557-7
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). *Health at a Glance 2021: OECD Indicators*. OECD; 2021.
- Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB). *Mapa Nutricional 2022*. JUNAEB; 2022.
- Veldhuis L, Struijk MK, Kroeze W, Oenema A, Renders CM, Bulk-Bunschoten AM, et al. «Be active, eat right», evaluation of an overweight prevention protocol among 5-year-old children: design of a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2009;9(1):177. DOI: 10.1186/1471-2458-9-177
- Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes* 2011;35(7):891-8. DOI: 10.1038/ijo.2010.222
- Rankin J, Matthews L, Cobley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther* 2016;7:125-46. DOI: 10.2147/AHMT.S101631
- Wyszyńska 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
- King-Dowling S, Proudfoot NA, Cairney J, Timmons BW. Motor competence, physical activity, and fitness across early childhood. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52(11):2342-8. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002388
- Uthesh T, Bardid F. Motor competence. En: *Dictionary of sport psychology: sport, exercise, and performing arts*. London, UK: Academic Press. pp. 186.
- Pienaar AE, Gericke C, Plessis WD. Competency in object control skills at an early age benefit future movement application: longitudinal data from the NW-CHILD Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4):1648. DOI: 10.3390/ijerph18041648
- Roychowdhury D. Using physical activity to enhance health outcomes across the life span. *J Funct Morphol Kinesiol* 2020;5(1):2. DOI: 10.3390/jfmk5010002
- Barnett LM, Webster EK, Hulteen RM, De Meester A, Valentini NC, Lenoir M, et al. Through the looking glass: a systematic review of longitudinal evidence, providing new insight for motor competence and health. *Sports Med* 2022;52(4):875-920. DOI: 10.1007/s40279-021-01516-8
- Barnett LM, Lai SK, Veldman SLC, Hardy LL, Cliff DP, Morgan PJ, et al. Correlates of gross motor competence in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2016;46(11):1663-88. DOI: 10.1007/s40279-016-0495-z
- Stodden DF, Goodway JD, Langendorfer SJ, Robertson MA, Rudisill ME, Garcia C, et al. A developmental perspective on the role of motor skill competence in physical activity: an emergent relationship. *Quest* 2008;60(2):290-306. DOI: 10.1080/00336297.2008.10483582
- Cattuzzo MT, Dos Santos Henrique R, Ré AHN, De Oliveira IS, Melo BM, De Sousa Moura M, et al. Motor competence and health related physical fitness in youth: a systematic review. *J Sci Med Sport* 2016;19(2):123-9. DOI: 10.1016/j.jsams.2014.12.004
- Awad AS, Aneis YM. Correlation between body mass index and motor proficiency in Egyptian children: a cross-sectional study. *Bull Fac Phys Ther* 2022;27(1):26. DOI: 10.1186/s43161-022-00087-7
- Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Guzmán-Guzmán IP, Jerez-Mayorga D, Ramírez-Campillo R, Campos Jara C, et al. Niveles de obesidad, glicemia en ayuno y condición física en escolares. *Nutr Hosp* 2015;6(6):2445-50.
- Ceppi-Larrain J, Chandia-Poblete D, Aguilar-Farías N, Carcamo-Oyarzun J. Relationship between physical activity and sleep recommendations compliance and excess weight among school children from Temuco, Chile. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(6). DOI: 10.5546/aap.2021.eng.370
- Herrmann C, Seelig H. Basic motor competencies of fifth graders: construct validity of the MOBAK-5 test instrument and determinants. *Ger J Exerc Sport Res* 2017;47(2):110-21. DOI: 10.1007/s12662-016-0430-3
- Carcamo-Oyarzun J, Herrmann C. Validez de constructo de la batería MOBAK para la evaluación de las competencias motrices básicas en escolares de Educación Primaria. *Rev Esp Pedagog* 2020;78(276). DOI: 10.22550/REP78-2-2020-03
- Carcamo Oyarzun J, Peña Troncoso S, Cumilef Bustamante P. Validez de contenido de la batería MOBAK para la evaluación del eje curricular de habilidades motrices en Educación Física. *Estud Pedagog* 2022;48(1):309-22. DOI: 10.4067/S0718-07052022000100309
- Herrmann C, Seelig H, Heim C, Kehne M, Gerlach E. MOBAK 1-4: Test zur erfassung motorischer basiskompetenzen für die klassen 1-4. *Hogrefe*; 2018.
- World Health Organization (WHO). *Growth reference data for 5-19 years. BMI for age (5-19 years)*. Geneva: WHO; 2013.
- Barnett LM, Ridgers ND, Salmon J. Associations between young children's perceived and actual ball skill competence and physical activity. *J Sci Med Sport* 2015;18(2):167-71. DOI: 10.1016/j.jsams.2014.03.001
- Iivonen S, Sääkslahti AK. Preschool children's fundamental motor skills: a review of significant determinants. *Early Child Dev Care* 2014;184(7):1107-26. DOI: 10.1080/03004430.2013.837897
- Carcamo-Oyarzun J, Estevan I, Herrmann C. Association between actual and perceived motor competence in school children. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(10):3408. DOI: 10.3390/ijerph17103408
- Müller Zuñiga C, Candia-Cabrera P, Casas-Sotomayor F, Carcamo-Oyarzun J. La competencia motriz real y percibida en contexto de ruralidad según el sexo y la participación deportiva extraescolar. *Cuad Psicol Deporte* 2022;22(2):268-81. DOI: 10.6018/cpd.482421
- Carcamo-Oyarzun J, Salvo-Garrido S, Estevan I. Actual and perceived motor competence in Chilean schoolchildren before and after COVID-19 lockdowns: a cohort comparison. *Behav Sci* 2023;13(4):306. DOI: 10.3390/bs13040306
- Crane J, Foley J, Naylor PJ, Temple V. Longitudinal change in the relationship between fundamental motor skills and perceived competence: kindergarten to grade 2. *Sports* 2017;5(3):59. DOI: 10.3390/sports5030059
- Bonet M, Menescardi C. Análisis de la actitud del alumnado y el profesorado ante el contenido de expresión corporal y los estereotipos de género: resultados de la experiencia tras la realización de una unidad didáctica. *Retos* 2022;45:373-80. DOI: 10.47197/retos.v45i0.90041
- Quintriqueo-Torres J, Menares-Quiroz D, Aguilar-Farías N, Salvo-Garrido S, Carcamo-Oyarzun J. Differences in motor competence of Chilean

- schoolchildren according to biological and sociocultural correlates. *Children* 2022;9(10):1482. DOI: 10.3390/children9101482
32. Martínez-López N, Espinoza-Silva M, Carcamo-Oyarzun J. Competencia motriz en escolares de primer y segundo año de Primaria en la región de Araucanía, Chile. *Pensar Mov Rev Cienc Ejerc Salud* 2021;19(2):e45621. DOI: 10.15517/pensarmov.v19i2.45621
33. Rodríguez-Briceño D, Castro-Vilugrón F, Díaz-Alvarado M, Carcamo Oyarzun J. La competencia motriz en estudiantes chilenos de 3.º y 4.º de educación básica. *Aprendizajes esperados versus realidad. Retos* 2021;44:515-24. DOI: 10.47197/retos.v44i0.91095
34. D'Hondt E, Deforche B, De Bourdeaudhuij I, Lenoir M. Relationship between motor skill and body mass index in 5- to 10-year-old children. *Adapt Phys Act Q* 2009;26(1):21-37. DOI: 10.1123/apaq.26.1.21
35. D'Hondt E, Deforche B, Gentier I, Verstuyf J, Vaeyens R, De Bourdeaudhuij I, et al. A longitudinal study of gross motor coordination and weight status in children: gross motor coordination and weight status. *Obesity* 2014;22(6):1505-11. DOI: 10.1002/oby.20723
36. Carcamo-Oyarzun J, Herrmann C, Gerlach E, Salvo-Garrido S, Estevan I. Motor competence, motivation and enjoyment in physical education to profile children in relation to physical activity behaviors. *Phys Educ Sport Pedagogy* 2023. DOI: 10.1080/17408989.2023.2265399



Trabajo Original

Paciente anciano

Impact of memory bias in the dietary estimation of older adults measured through a food frequency questionnaire and weighed food records – A cross-sectional study in older adults and primary caregivers

Impacto del sesgo de memoria en la estimación dietética de adultos mayores medido a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos y registros de pesos de alimentos: estudio transversal en adultos mayores y cuidadores principales

Marcos Galván¹, Laura Ivonne Arellano-Martínez², Ivonne Ramírez-Silva³, Celina Ramírez-Ramírez¹, Guadalupe López-Rodríguez¹, Nely Isabel Cruz-Serrano⁴, Vidalma del Rosario Bezares-Sarmiento⁴, María Elena Rivera-Madrigal⁵

¹Academic Group of Nutritional Epidemiology. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo. Mexico. ²Master's Program in Clinical Nutrition. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo. Mexico. ³Center for Nutrition and Health Research. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. Mexico. ⁴Lifestyle Research Group. Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos. Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas. Tuxtla, Chiapas. México. ⁵Faculty de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Tlaxcala. Tlaxcala, Tlaxcala. Mexico

Abstract

Introduction: changes in cognitive performance and memory of older adults (OA) can interfere in their reporting their diet.

Objective: to evaluate the impact of memory bias in dietary estimation between OA and their primary caregivers (PC) through the food frequency questionnaire (FFQ) for Mexican OA and weighed food records (WFR).

Methods: the present analysis uses the estimated dietary information based on the response provided by 51 older adults (OA) and their primary caregivers (PC) from the validation study of the FFQ for Mexicans OA was conducted during lockdowns for COVID-19. The personnel who applied FFQ and WFR were trained with standardized instruments and procedures. The Wilcoxon test was used to compare the intake per day of the foods and food groups, the Spearman correlation coefficient was used to evaluate the grams of intake per day of the food groups, and kappa coefficient was used to compare the level of food items and food groups between OA and PC.

Results: in 11 of 14 food groups, no significant differences were observed between the amounts of intake reported by OA and PC. In the groups of dairy products, fruits, vegetables, and legumes, moderate agreement was observed ($\kappa = 0.63$ to 0.79), and in the rest of the groups was strong to perfect ($\kappa \geq 0.80$). Correlation of the amount of intake between OA and PC was high in all food groups ($r \geq 0.87$).

Conclusion: the high correlation and high agreement between the amounts and frequencies of the food groups consumed as reported by the older adults and primary caregivers indicate that the information from both respondents is reliable.

Keywords:

Memory. Food frequency questionnaire. Diet records. Caregivers. Older adults.

Received: 15/07/2023 • Accepted: 18/02/2024

Funding: this research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments: in this research, Fellows of the Youth Building the Future program (Mexico, 2020-2021), nutritionists from the Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, and Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo participated. The forth author had a national postgraduate scholarship (No. 1034686) from the National Council of Science and Technology (CONACyT) of Mexico.

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Galván M, Arellano-Martínez LI, Ramírez-Silva I, Ramírez-Ramírez C, López-Rodríguez G, Cruz-Serrano NI, del Rosario Bezares-Sarmiento V, Rivera-Madrigal ME. Impact of memory bias in the dietary estimation of older adults measured through a food frequency questionnaire and weighed food records — A cross-sectional study in older adults and primary caregivers. Nutr Hosp 2024;41(3):574-584
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04858>

Correspondence:

Marcos Galván. Academic Group of Nutritional Epidemiology. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ex-Hacienda la Concepción, s/n. 42160 Pachuca, Hidalgo. Mexico
e-mail: marcos_galvan3112@uaeh.edu.mx

Resumen

Introducción: los cambios cognitivos y la memoria que presentan los adultos mayores (AM) pueden interferir al momento de reportar los alimentos de su dieta.

Objetivo: evaluar el impacto del sesgo de memoria en la estimación de la dieta entre AM y sus cuidadores principales (CP) a través del cuestionario de frecuencia de alimentos (CFA) para AM mexicanos y el registro de peso de alimentos (RPA).

Métodos: el presente análisis utiliza la información dietética estimada con base en la respuesta proporcionada por 51 adultos mayores (AM) y sus cuidadores principales (CP) del estudio de validación del CFA para AM mexicanos que se realizó durante el confinamiento por COVID-19. El personal que aplicó CFA y RPA fue capacitado con instrumentos y procedimientos estandarizados. Se utilizó prueba de Wilcoxon para comparar la ingesta por día de los alimentos y grupos de alimentos, el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar los gramos de ingesta por día de los grupos de alimentos y el coeficiente kappa para comparar el nivel de alimentos y grupos de alimentos entre AM y CP.

Resultados: en 11 de 14 grupos de alimentos no se observaron diferencias significativas entre las cantidades de ingesta reportadas por AM y CP. En los grupos de lácteos, frutas, verduras y legumbres se observó concordancia moderada ($\kappa = 0,63$ a $0,79$), y en el resto de los grupos fue de fuerte a perfecta ($\kappa \geq 0,80$). La correlación de la cantidad de ingesta entre AM y CP fue alta en todos los grupos de alimentos ($r \geq 0,87$).

Conclusión: La alta correlación y la alta concordancia entre las cantidades y frecuencias de los grupos de alimentos consumidos según lo informado por los adultos mayores y los cuidadores principales indican que la información de ambos encuestados es confiable.

Palabras clave:

Memoria. Cuestionario de frecuencia de alimentos. Registros de dieta. Cuidadores. Adultos mayores.

INTRODUCTION

The correct measurement of dietary intake in older adults (OA) is important to evaluate and identify unhealthy or risky eating patterns, monitor compliance with dietary recommendations, and promote health (1). In Mexico, all people older than 60 years are considered OA; this stage of life is characterized by changes in cognitive performance and long-term memory (2,3). Therefore, when evaluating diet in this age group, measures should be taken to reduce measurement errors. Accuracy in the evaluation of diet can be hampered by sociodemographic factors such as age, sex, culture, education, income, family environment, and deterioration in cognitive function and memory. The latter can affect the awareness of consumption and interfere with the understanding of the breakdown of ingredients, describing and reporting meals, recalling portion sizes, and knowledge of the foods and beverages consumed (4-6). There is limited research on the impact of cognitive function on the integrity of dietary data reported by OA (7).

One kind of instrument that has been most used to evaluate diet in different populations is FFQ. Lately, short-term questionnaires have begun to be used more, which are designed to evaluate the usual diet by asking about the frequency with which certain foods are consumed during a reference period (8). Compared to other methods of dietary evaluation, they are easy to administer, have a relatively low cost, can establish an association between diet and disease, and can be used to identify eating patterns related to inadequate consumption of specific nutrients (9-11). However, the lack of response can affect certain foods differently. For example, foods can be omitted because they were not consumed or because of difficulty remembering the frequency or amount consumed (12). Thus, the accuracy of the information collected can be substantially lowered.

The above problem has been little investigated in the of OA population of Mexico and Latin America (8,13,14). Therefore, the objective of the present study was to evaluate the impact of memory bias in dietary estimation between OA and their primary caregivers (PC) through the food frequency questionnaire (FFQ) for Mexican OA and weighed food records (WFRs).

METHODS

STUDY DESIGN

The information on the diet of older adults derived from the validation study of the Food Frequency Questionnaire for Mexican Older Adults was analyzed. The present analysis uses the estimated dietary information based on the response provided by the older adults (OA) and the primary caregivers (PC).

PARTICIPANTS

The original study on the validation of FFQ for Mexican OA was conducted during lockdowns for COVID-19, for which the OA who lived in the same house with students of university Nutrition programs were invited to participate through a video in the states of Hidalgo, Chiapas, and Tlaxcala, Mexico. To be eligible for the study, the OA had to be 60 years or older, have an oral diet, have no diagnosis of dementia, and have independent ambulation, and the PC had to be of legal age, live in the same house as the OA, and be responsible for feeding the OA. The sample size needed to detect a correlation equal to $r = 0.46$ of the total energy consumption between the OA and PC, with an alpha level of 0.05 and power of 0.90, was 50 participants. No restriction on the sexes was set.

PROCEDURE AND MEASURES

Food frequency questionnaire (FFQ) for Mexican older adults

FFQ is a semiquantitative questionnaire that consists of 194 food and beverage items to assess the current diet of OA. It was designed to resemble the FFQ developed for Mexico's National Health and Nutrition Surveys 2012 and 2016 (15,16). FFQ consists of 14 food groups: dairy products, fruits, vegetables, fast food, meats, sausages and eggs, fish, legumes, cereals and

tubers, corn products, beverages, snacks, sweets and desserts, and soups, creams and pastes, miscellaneous, and *tortillas*. It evaluates the number of times the respondent has consumed each food category in the last 7 days, which ranges from never to six times a day. The portion sizes of the foods come in predefined categories. The list of foods included in the questionnaire and the sizes of the standard portions were estimated from analyses performed on the foods most consumed in older adults from 24-hour recall national surveys conducted in 2012 and 2016.

The personnel who applied FFQ were trained virtually for 40 hours in theoretical-practical workshops, with standardized instruments and procedures. Two FFQ were delivered on paper to perform the recording, as well as a digital version with macros in Microsoft Excel, identical to the printed version of FFQ, to record the data. It was applied during the period from November 2020 to July 2021 in the homes of the OA and PC. The evaluators asked the study subjects to remember all the foods and their portion sizes consumed in the 7 days before the interview. Subjects who reported not having consumed the standard serving size were asked to select an alternative serving size, ranging from “very small” to “extra-large”. They were then asked to specify the number of days and the number of times per day that they consumed the food during the 7 days before the interview.

Weighed food records (WFR)

The weight or volume of food and beverages ingested over 7 continuous days of the week was recorded directly. To do this, it was necessary to weigh and measure all the foods that the older adult was served, and then the leftovers were weighed to obtain the total grams of the food consumed by difference. The personnel were trained to collect the information in a format designed for this study to make sure they used the scale correctly to weigh the foods and beverages.

Sociodemographic characteristics

The sociodemographic characteristics (age, sex, marital status, level of schooling, health perception, number of diseases, and number of medications taken) were gathered through an online electronic questionnaire, which was administered by the staff before applying FFQ.

STUDY VARIABLES

Food consumption

A result of no food consumption was recorded when the respondent chose the frequency category called “Never (code 01) for the different items.” The corresponding result was recorded if food consumption was reported in the frequency category from 1 time (code 02) to > 6 times per day (code 09).

Amount of food consumed

From the FFQ responses, the amount of each food and drink consumed was calculated by multiplying the number of days, the number of times per day, the serving size in grams (g) or milliliters (ml), and the number of servings consumed in each meal. The total grams and milliliters were divided by 7 days to obtain the daily intake, and these totals were added to the appropriate food groups.

For the questionnaire on weights and measures, the amount of food consumed per day was estimated, yielding the total amount served minus the amount leftover, giving the total amount of food or drink consumed. The grams consumed per day were added and divided by 7 to obtain the average daily intake. As for FFQ, these data were summed for each corresponding food group.

Percentage contribution of each food group

The percentages represented by the 14 food groups were categorized and calculated according to FFQ answered by the OA and PC. First the percentage contributions, including that of the beverage group, were calculated, and then the beverage group was discarded to compare the distribution of the food groups.

STATISTICAL ANALYSIS

Measures of central tendency and dispersion were estimated for continuous variables, as were frequencies and percentages for categorical variables, to describe the sociodemographic and health characteristics of all participants. To compare the dietary intake of each food and of the main food groups of FFQ between that reported by the OA and that reported by the PC, the medians and interquartile ranges (25th to 75th percentile) were estimated. The Wilcoxon test of paired samples was used to compare the intake per day of the foods and food groups reported by the OA and PC. To analyze the differences between consumers and non-consumers of each food group and the differences between sociodemographic groups, the chi-square test was applied.

To evaluate the grams of intake per day of the food groups between that reported by the OA and PC, Spearman correlation coefficients were calculated. Concordance tests were performed between the report on the consumption or not of the food given by the OA and PC, using the kappa coefficient at the level of food items and food groups. To evaluate the agreement on dietary intake in grams at the food item level and by food group, the subjects were classified into tertiles of consumption per day. The degree of agreement with respect to dietary intake was calculated by examining the proportion of subjects who fell into the same tertile or an adjacent tertile as that defined by the reference method (weights and measures) when they were classified by the OA or PC. The FFQ consumption estimated by the OA was compared with the consumption reported in weights and measures by the OA using the kappa coefficient. All statistical analyses were performed with the statistical software STATA version 14.0.

RESEARCH ETHICS AND PATIENT CONSENT

The original validation study of FFQ for Mexican OA was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from the participants. The project was approved by the Ethics Committee of the Autonomous University of the State of Hidalgo of the Institute of Health Sciences, which reviewed and approved the informed consent forms and the study protocol with number 2020-17.

RESULTS

The validation study was conducted in 51 older adults; 57 % were women, and 43 % were men. The average age of the OA was 70.4 ± 10.2 years; the average age of the PC was 29.8 ± 10.2 . Fifty-five percent of the OA reported being married, 39.2 % reported having a primary education level, and the rest reported a higher level. Fifty-one percent perceived their state of health as normal, 54.9 % reported taking at least one medication, and 45.1 % had more than three diseases diagnosed by a doctor (Table I).

CONCORDANCE OF FOOD CONSUMPTION BETWEEN THE OA AND PC BY FFQ

The concordance value of the consumption of food groups reported by the OA and PC was almost perfect or strong (> 0.90) in fast food, meats, sausages and eggs, fish, corn products, beverages, snacks, sweets and desserts, soups, creams, pastas, and miscellaneous. Moderate agreement (0.64 to 0.79) was found for dairy products, fruits, vegetables, legumes, cereals and tubers, and *tortillas*. In all food groups, the percentage of agreement ranged from 92 % to 100 % (Table II). The previous concordances were corroborated with the analysis performed by item of each food ($n = 178$), 90 % of which presented an almost perfect or strong agreement; 7.3 % ($n = 13$ foods) showed a moderate agreement of 0.60-0.79 (items such as pastry, amaranth, rice, natural fruit water without sugar, fresh chillies, green tomato and tomato, strawberries with sugar or bananas with cream, baked toast without anything, sweets without sugar or light, cajeta, walnuts or almonds, and popcorn); 0.6 % ($n = 1$ food, animal butter) had a weak agreement of 0.40-0.59; and 1.7 % ($n = 3$ foods) no agreement of 0-0.20 (paste, empanada, or sweet vol-au-vent; vegetable juice; and fried foods) (Supplementary material: <https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/04858-01.pdf>).

CONCORDANCE OF FOOD CONSUMPTION BETWEEN OA AND PC BY FFQ AND WFR

The level of agreement of the consumption of food groups reported by the OA in FFQ compared to what they reported in the WFR was almost perfect or strong (> 0.94) for meats, sau-

Table I. Sociodemographic characteristics of the study population

Variable	Value
<i>Sex of older adult (OA), n (%)</i>	
Male	22 (43.0)
Female	29 (57.0)
<i>Sex of primary caregiver (PC), n (%)</i>	
Male	9 (18.0)
Female	42 (82.0)
<i>Age</i>	
PC ($\bar{x} \pm DE$)	29.8 ± 10.2
OA ($\bar{x} \pm DE$)	70.4 ± 10.2
<i>Marital status of OA, n (%)</i>	
Single	5 (9.8)
Married	28 (54.9)
Widowed	10 (19.6)
Divorced	8 (15.7)
<i>Level of schooling of OA, n (%)</i>	
None	8 (15.7)
Primary	20 (39.2)
Secondary	8 (15.7)
Baccalaureate	3 (5.9)
Bachelor	12 (23.5)
<i>Health perception of OA, n (%)</i>	
Good	23 (45.1)
Bad	2 (3.9)
Normal	26 (51.0)
<i>Frequency of OA diseases, n (%)</i>	
1-2	16 (31.4)
> 3	23 (45.1)
No	12 (23.5)
<i>Frequency of use of OA medications, n (%)</i>	
1-2	16 (31.4)
> 3	12 (23.5)
No	23 (45.1)

sages and eggs, cereals and tuber vegetables, beverages, and *tortillas*. A moderate agreement (0.63 to 0.67) was observed for dairy and fish. Weak agreement (0.40 to 0.46) was found for fruits, vegetables, fast food, corn products, beverages, snacks, sweets and desserts, soups, creams, and pastas; and there was a minimum level of agreement (22 to 26) for maize and legume products. The level of agreement between what the PC reported on FFQ and on the WFR was almost perfect or strong (> 0.94) for dairy products, meats, sausages and eggs, cereals and tubers, beverages, and *tortillas*; it was moderate (0.63 to 0.67) for vegetables and fish; it was weak (0.40 to 0.46) for fast food, snacks, sweets and desserts, soups, creams, and pastas; and there was minimum agreement (22 to 26) for fruits, corn products, and legumes (Table III).

Table II. Concordance of the consumption of food groups reported by older adults (OA) and primary caregivers (PC) with food frequency questionnaire (FFQ) for Mexican older adults

Food groups	Older adult <i>n</i> = 51 If consumed (%)	Primary caregiver <i>n</i> = 51 If consumed (%)	% agreement	κ	Level of agreement
Dairy	88.2	94.1	94.1	0.638	Moderate
Fruits	94.1	96.1	98.0	0.790	Moderate
Vegetables	94.1	96.1	98.0	0.790	Moderate
Fast food	45.0	45.0	96.1	0.920	Almost perfect
Meats, sausages and eggs	100.0	100.0	100.0	1.000	Almost perfect
Fish	32.3	37.2	98.0	0.957	Almost perfect
Legumes	82.3	84.3	94.1	0.788	Moderate
Cereals and tubers	98.0	100.0	98.0	0.790	Moderate
Corn products	82.3	84.3	98.0	0.929	Almost perfect
Beverages	98.0	98.0	100.0	1.000	Almost perfect
Snacks, sweets and desserts	66.7	70.6	96.0	0.909	Strong
Soups, creams and pastas	66.7	66.7	100.0	1.000	Almost perfect
Miscellaneous	43.1	50.9	92.2	0.843	Strong
<i>Tortillas</i>	100.0	98.0	98.0	0.790	Moderate

% agreement: number of participants who give the same response to FFQ-OA and FFQ-PC / total number of participants. κ : kappa coefficient.

CORRELATION OF THE AMOUNT OF FOOD INTAKE BETWEEN THE OA AND PC IN FFQ

Table IV shows the median and interquartile range of the intake in grams per day of food groups by the OA and PC in FFQ. The OA reported higher dairy intake (229.6 g) than the PC (142.2 g) ($p < 0.003$), as well as in the group of snacks, sweets, and desserts, with 53.8 g reported by OA compared to 50.6 g reported by PC ($p < 0.04$). The correlation coefficients of consumption in grams by food group between the OA and PC ranged from 0.87 for meats, sausages, and eggs to 0.98 for fruits, snacks, sweets and desserts, soups, creams, and pastas. In general, the correlations for all food groups were considered high (Table IV). In the vegetable group, the OA reported a lower consumption (119.5 g) than the PC (124.6 g) ($p < 0.13$). For the other 11 groups, no significant differences were observed between the consumption reported by the OA and PC. Only in 1.1 % ($n = 2$ foods) of the 178 foods was there a significant difference in the median consumption reported by the OA compared to the PC, which were the items added onion and fresh cheese (Supplementary material: <https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/04858-01.pdf>).

CONCORDANCE OF FOOD INTAKE BETWEEN THE OA AND PC IN FFQ

To evaluate the concordance of food intake between the OA and PC with FFQ, a cross-classification analysis was performed. We defined that a subject was correctly classified if their intake per day was in the same tertile or in an adjacent tertile. The concordance of consumption between what was reported by the OA and PC, estimated at the level of food groups in tertile 1, varied from 78.9 % (soups, creams, and pastas) to 100 % (fast food, meats, sausages and eggs, fish, and miscellaneous), with a discrepancy of less than 18 %. In tertile 2, the agreement ranged from 75 % (fish) to 100 % (fast food, corn products, miscellaneous, and *tortillas*), and the disagreement was less than 25 %. In tertile 3, the agreement between the subjects was the best classified, ranging from 97.9 % (vegetables) to 100 % (dairy, fruits, fast food, meats, sausages and eggs, fish, legumes, snacks, sweets, desserts, miscellaneous, and *tortillas*), with a discrepancy of less than 7 % (Table V).

Table III. Concordance of food consumption between older adults and primary caregivers in a Mexican older adult food frequency questionnaire and weighed food records

Food groups	Older adult		% agreement	κ	Level of agreement	Primary caregiver		% agreement	κ	Level of agreement
	Weights and measures If you consumed <i>n</i> (%)	Frequency of Consumption Questionnaire If you consumed <i>n</i> (%)				Weights and measures If they consumed <i>n</i> (%)	Frequency of consumption questionnaire If they consumed <i>n</i> (%)			
Dairy	48 (94)	45 (88)	94.1	0.63	Moderate	48 (94)	48 (94)	100.0	1.00	Almost perfect
Fruits	46 (90)	48 (94)	92.2	0.46	Weak	46 (90)	49 (96)	90.2	0.24	Minimum
Vegetables	50 (98)	48 (94)	92.2	0.46	Weak	50 (98)	49 (96)	94.1	0.62	Moderate
Fast food	19 (37)	23 (45)	80.4	0.59	Weak	19 (37)	23 (45)	80.4	0.59	Weak
Meats, sausages and eggs	51 (100)	51 (100)	100.0	1.00	Almost perfect	51 (100)	51 (100)	100.0	1.00	Almost perfect
Fish	22 (43)	18 (35)	84.3	0.67	Moderate	22 (43)	19 (37)	86.3	0.71	Moderate
Legumes	43 (84)	42 (82)	78.4	0.22	Minimum	43 (84)	43 (84)	80.4	0.25	Minimum
Cereals and tubers	51 (100)	50 (98)	98.0	0.94	Almost perfect	51 (100)	51 (100)	100.0	1.00	Almost perfect
Corn products	48 (94)	42 (82)	84.3	0.26	Minimum	48 (94)	42 (82)	84.3	0.26	Minimum
Beverages	51 (100)	50 (98)	98.0	0.86	Strong	51 (100)	50 (98)	98.0	0.94	Almost perfect
Snacks, sweets and desserts	42 (82)	34 (67)	76.5	0.40	Weak	42 (82)	36 (70)	80.4	0.46	Weak
Soups, creams and pastas	43 (84)	34 (67)	78.4	0.44	Weak	43 (84)	34 (67)	78.4	0.44	Weak
Miscellaneous	51 (100)	22 (43)	43.1	0.00	None	51 (100)	26 (50)	51.0	0.00	None
Tortillas	51 (100)	51 (100)	100.0	1.00	Almost perfect	51 (100)	50 (98)	98.0	0.94	Almost perfect

% agreement: number of participants who give the same response to FFQ-OA and FFQ-PC / total number of participants. κ : kappa coefficient.

Table IV. Correlation of the amount of food group intake per day as reported by the older adult and the primary caregiver on FFQ

Food groups	Older adult <i>n</i> = 51 M (p25, p75)	Primary caregiver <i>n</i> = 51 M (p25, p75)	<i>p</i> -value	Correlation ^a
Dairy	229.6 (35.3, 584.6)	142.2 (38.9, 333.9)	0.003*	0.94
Fruits	217.9 (62.9, 401.5)	211.5 (63.6, 390.4)	0.090	0.98
Vegetables	119.5 (54.3, 266.2)	124.6 (73.6, 243.1)	0.013*	0.91
Fast food	27.4 (14.1, 39.4)	31.4 (14.1, 39.4)	0.317	0.94
Meats, sausages and eggs	171.3 (96.4, 254.7)	196.7 (106.6, 264.9)	0.062	0.87
Fish	16.4 (10.0, 38.6)	12.8 (10, 38.6)	0.317	0.97
Legumes	67.0 (30.7, 154.3)	57.8 (15.1, 147.3)	0.317	0.91
Cereals and tubers	129.3 (82.1, 182.4)	114.4 (83.8, 181.2)	0.312	0.90
Corn products	121.5 (48.3, 217.9)	128.6 (48.3, 224.1)	0.114	0.96
Beverages	1005.3 (672.2, 2047.1)	1148.2 (758.6, 2061.1)	0.147	0.94
Snacks, sweets and desserts	53.8 (19.7, 87.5)	50.6 (17.8, 78.8)	0.041*	0.98
Soups, creams and pastas	131.1 (68.9, 235.2)	128.9 (68.9, 211.9)	0.340	0.98
Miscellaneous	9.5 (3.9, 14.3)	8.2 (2.8, 14.3)	0.083	0.89
Tortillas	170.0 (75.0, 267.1)	170.0 (75.0, 252.8)	0.754	0.88

FFQ: consumption frequency questionnaire for Mexican older adults; p25: 25th percentile; p75: 75th percentile; **p* < 0.001, *p* < 0.01, or *p* < 0.05, Wilcoxon test; ^aSpearman correlation.

Table V. Agreement by tertile of consumption of food groups per day between older adults (OA) and primary caregivers (PC) on FFQ

Food groups	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		% agreement	κ
	Concordant <i>n</i> (%)	Discordant <i>n</i> (%)	Concordant <i>n</i> (%)	Discordant <i>n</i> (%)	Concordant <i>n</i> (%)	Discordant <i>n</i> (%)		
Dairy	39 (84.8)	7 (15.2)	34 (87.2)	5 (12.8)	42 (100.0)	0	90.5	0.858
Fruits	68 (97.1)	2 (2.9)	47 (92.2)	4 (7.8)	60 (100.0)	0	96.7	0.949
Vegetables	89 (91.7)	8 (8.3)	86 (93.5)	6 (6.5)	93 (97.9)	2 (2.1)	94.4	0.915
Fast food	12 (100.0)	0	10 (100.0)	0	11 (100.0)	0	100.0	1.000
Meats, sausages and eggs	82 (100.0)	0	89 (97.8)	2 (2.2)	66 (100.0)	0	98.3	0.974
Fish	10 (100.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	6 (100.0)	0	95.0	0.918
Legumes	18 (81.8)	4 (18.2)	17 (89.5)	2 (10.5)	19 (100.0)	0	90.0	0.850
Cereals and tubers	60 (95.2)	3 (4.8)	57 (98.3)	1 (1.7)	59 (96.7)	2 (3.3)	96.7	0.950
Corn products	28 (96.6)	1 (3.4)	28 (100.0)	0	28 (96.5)	1 (3.5)	97.7	0.965
Beverages	68 (98.6)	1 (1.4)	61 (91.0)	6 (9.0)	66 (95.7)	3 (4.3)	94.7	0.919

(Continues on next page)

Table V (cont.). Agreement by tertile of consumption of food groups per day between older adults (OA) and primary caregivers (PC) on FFQ

Food groups	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		% agreement	κ
	Concordant <i>n</i> (%)	Discordant <i>n</i> (%)	Concordant <i>n</i> (%)	Discordant <i>n</i> (%)	Concordant <i>n</i> (%)	Discordant <i>n</i> (%)		
Snacks, sweets and desserts	25 (89.3)	3 (10.7)	25 (86.2)	4 (13.8)	26 (100.0)	0	91.6	0.873
Soups, creams and pastas	15 (78.9)	4 (21.1)	11 (84.6)	2 (15.4)	14 (93.3)	1 (6.7)	85.1	0.777
Miscellaneous	15 (100.0)	0	18 (100.0)	0	12 (100.0)	0	100.0	1.000
<i>Tortillas</i>	21 (91.3)	2 (8.7)	24 (100.0)	0	21 (100.0)	0	97.1	0.955

FFQ: consumption frequency questionnaire for Mexican older adults; % agreement: number of participants who give the same response to FFQ-OA and FFQ-PC / total number of participants. κ : kappa coefficient.

CONTRIBUTION OF FOOD GROUPS TO THE OA DIET

To evaluate the percentage contribution to the diet made by the different food groups according to what the OA or PC reported, two analyses were performed. In Analysis A, the beverage group was included. The highest percentage contribution was made by beverages (OA: 41 %, PC: 45 %), followed by fruits (OA: 9 %, PC: 8 %), dairy (OA: 9 %, PC: 5.6 %), and

meats, sausages, and eggs (OA: 6 %, PC: 8 %). In analysis B, which excluded beverages, the greatest contribution was made by fruits (OA: 15 %, PC: 15 %), followed by dairy products (OA: 16 %, PC: 10 %), meats, sausages, and eggs (OA: 12 %, PC: 14 %), *tortillas* (OA: 12 %, PC: 12 %), and soups, creams and pastas (OA: 9 %, PC: 9 %). There were significant differences between OA and PC in the reported median consumption of dairy products (0.003), vegetables (0.013), and snacks (0.041) (Table VI).

Table VI. Percentage of contribution to the diet by food groups reported by older adults and primary caregivers with FFQ

Food groups	A. With beverages				A. No beverages				<i>p</i> -value
	Older adult		Primary caregiver		Older adult		Primary caregiver		
	g/day (M)	%	g/day (M)	%	g/day (M)	%	g/day (M)	%	
Dairy	229.6	9.3	142.2	5.6	229.6	15.6	142.2	10.3	0.003*
Fruits	217.9	8.8	211.5	8.4	217.9	14.8	211.5	15.4	0.090
Vegetables	119.5	4.8	124.6	4.9	119.5	8.2	124.6	9.0	0.013*
Fast food	27.4	1.1	31.4	1.2	27.4	1.9	31.4	2.3	0.317
Meats, sausages and eggs	171.3	6.9	196.7	7.8	171.3	11.7	196.7	14.3	0.062
Fish	16.4	0.7	12.8	0.5	16.4	1.1	12.8	0.9	0.317
Legumes	67.0	2.7	57.8	2.3	67.0	4.6	57.8	4.2	0.317
Cereals and tubers	129.3	5.2	114.4	4.5	129.3	8.8	114.4	8.3	0.312
Corn products	121.5	4.9	128.6	5.1	121.5	8.3	128.6	9.3	0.114
Beverages	1005.3	40.7	1148.2	45.5					0.147
Snacks, sweets and desserts	53.8	2.3	50.6	2.0	53.8	3.7	50.6	3.7	0.041*
Soups, creams and pastas	131.1	5.3	128.9	5.1	131.1	9.0	128.9	9.4	0.340

(Continues on next page)

Tabla VI (cont.). Percentage of contribution to the diet by food groups reported by older adults and primary caregivers with FFQ

Food groups	A. With beverages				A. No beverages				p-value
	Older adult		Primary caregiver		Older adult		Primary caregiver		
	g/day (M)	%	g/day (M)	%	g/day (M)	%	g/day (M)	%	
Miscellaneous	9.5	0.4	8.2	0.3	9.5	0.7	8.2	0.6	0.083
Tortillas	170.0	6.9	170.0	6.8	170.0	11.6	170.0	12.3	0.754
Total	2538.5	100.0	2558.7	100.0	1445.7	100.0	1451.2	100.0	

FFQ: consumption frequency questionnaire for Mexican older adults; M: median; g/day: grams per day; * $p < 0.001$, $p < 0.01$, or $p < 0.05$, Wilcoxon test.

As additional data, the consumption of individual beverages was analyzed, which showed that the most consumed beverage was plain water (OA: 27.7 %; PC: 32.3 %), followed by natural fruit water without sugar (OA: 24.9 %; PC: 8.7 %), and coffee (OA: 8.5 %; PC: 10.3 %). There were no significant differences between the consumption reported by the OA and PC (Supplementary material: <https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/04858-01.pdf>).

DISCUSSION

A relevant correlation was seen between the intake reported by the OA and the PC in FFQ, with an almost perfect or a high concordance for most food groups. Were no significant differences in the amounts reported in grams or milliliters. However, based on the estimated agreement between the consumption of foods obtained from FFQ and that reported on the weights and measures questionnaire, foods from the dairy group, vegetables, and beverages were better captured when the questionnaire was answered by the PC. These results indicate that the repeatability in general and therefore the reliability of FFQ is good. According to what was reported by the OA and PC in terms of weights and measures, the findings coincide with other studies, in which approximately 80 % of the items were significantly correlated between two administrations of the questionnaire, using weighed food records as a reference method 17. In this study, 85 % of the participants were classified as concordant in the intake, with the highest observed agreement of 100 % for the intake of dairy products; meats, sausages, and eggs; cereals and tubers; beverages; and *tortillas*. Therefore, only 15 % of the participants were misclassified, with the lowest value being 3 % for miscellaneous. The results of agreement in this study are comparable to those reported in a validation study that applied a printed FFQ to 62 women aged 31-60, approximately 70 % of whom reported intakes in the same quintile or in an adjacent quintile (18). On the other hand, in a study with 115 men and 115 women in Brazil aged 20-50, comparing a FFQ and a 24-hour recall questionnaire, a percentage of agreement was found that varied from 45.1 % for energy to 26.2 % for unsaturated fats. Therefore, it

can be said that the agreements are higher when weights and measures are used as the reference method.

Regarding the amount of intake of food groups reported by OA and PC, significant differences were only found in three of the 14 food groups, which could be because OA tend to overestimate their real intake when asked to remember the frequency of many foods consumed. This has been observed, for example, by Liu et al. and Dehghan et al. (11,20), who found that FFQ overestimate energy and nutrient values. Another study has reported that the estimated intake of energy and nutrients derived from an FFQ was higher than the estimates derived from the 24-hour questionnaires (21). Bijani et al, in their study of OA, reported that the medians in the FFQ were significantly higher for whole grains, dairy products, vegetables, fruits, sugar, eggs, tea, and coffee ($p < 0.05$), and the consumption of sandwiches and desserts was significantly different among women (22). A study in Mexico with subjects between 18 and 71 years of age reported that a habitual intake of food and nutrient groups through FFQ tended to be higher than those reported through a logbook (23).

In the total grams of intake reported for food groups, a relatively high proportion of subjects were classified correctly (in the same tertile), and few were classified erroneously (less than 7 %). In a study in Brazil, with people older than 20 years filling out a FFQ in duplicate, concordances of 0.36 to 0.65 were found, which were lower than those in our study (24). Thompson et al, in a study of adults between 25 and 70 years old filling out a FFQ, found a percentage of agreement of 84.5 %, a value lower than that found in our study (25). Kowalkowska et al., in their study of subjects between 15 and 65 years old filling out a self-administered FFQ compared to one administered by an evaluator, found a concordance of 70.3 % to 99.4 %, values lower than those reported in the present study (26). Thus, in our study, a greater agreement was obtained for FFQ when applied to the OA and PC, which gives validity to the diet data from both respondents.

We also found a high correlation of consumption between the 14 food groups reported by the OA and the PC ($r = 0.87$ $r = 0.98$). Several studies in adults and OA have found low to moderate correlations, ranging from 0.50 for fish and cereals, 0.40-0.50 for fruits, 0.30-0.45 for vegetables, and 0.18 for

white/red meats (12,27-30). Selem et al reported a correlation between the application of two FFQ of 0.36 to 0.69, which was lower than that in the present study (24). The information obtained from the OA and PC in this study is reliable for evaluating dietary habits and can be used to support the design of interventions in nutrition at the individual and collective levels. Even so, we must remember that the correlations vary not only by food group but also according to the nutrient, so in a second phase of analysis, it would be convenient to evaluate these (10,31-33). The high correlations found in our study indicate that a rigorous process of training of the evaluators was followed, since high correlations are associated with a better result when FFQ are administered by a professional than when self-administered (34).

In the evaluation of the percentage contributions of the food groups to the diet of the OA, this research showed that more than 50 % of the diet was obtained from fruits, dairy products, meats, sausages, eggs, *tortillas*, and cereals and tubers. Rodríguez et al reported that *tortillas* and bread were the two main sources of energy for OA (21). The contribution of *tortillas* to total energy consumption was estimated at 42 % by 24-hour dietary recall and 37.6 % by an FFQ, which indicated a more varied diet that had more fruits and vegetables when reported using the FFQ than when using the 24-hour recall, similar to what we found. Geri et al reported different dietary patterns among OA in Argentina (35). One was the traditional varied diet, which was characterized by consuming similar proportions of milk, cheese, egg, beef, vegetables, fresh fruits, bread, oil, free sugars, and sausages. Anderson et al, in participants between 70 and 79 years old from the USA, evaluated the group of healthy foods, characterized by a relatively higher intake of low-fat dairy products, fruits, whole grains, poultry, fish, and vegetables and a lower consumption of meat, fried foods, sweets, beverages with high energy content, and added fats (36). Their findings differed from what was reported in this study, where the diet of OA was characterized by foods typical of a traditional diet; however, we did find a low proportion of vegetable consumption.

Our study has several limitations that should be considered. First, the sample was small (51 OA), which made it hard to analyze the data of men and women separately. Not all the results could be compared with similar studies since little evidence was found in the literature. Its main strength lies in the fact that this is the first study in Mexican OA that compares the diet reported by the OA and the PC. It shows that in healthy OA, it is possible to apply FFQ, since their memory is still accurate. FFQ designed specifically for Mexican OA are effective at obtaining dietary information, as demonstrated by Patterson et al., keeping in mind the need to modify FFQ for populations with unique dietary patterns (37). It should be noted that the present study was conducted in OA with good cognitive functioning, and it is possible that our conclusions are not applicable to OA with cognitive impairment related to age or disease.

This study found no evidence that there is an impact of memory bias in the dietary estimation of Mexican OA, as no

significant differences were found in the consumption of different food groups estimated by OA and PC. There was a high correlation and agreement between the amount and frequency consumed of the food groups reported by the OA and PC. In this study, the characterization of the OA diet was similar to that reported by the OA and PC. Therefore, the information from both informants is reliable enough to support the design of food interventions at the individual level and in groups of OA. Additionally, the design of a FFQ specifically for the elderly population can substantially improve the ability to capture their dietary patterns as completely as possible.

REFERENCES

1. Olendzki B, Procter-Gray E, Magee MF, Youssef G, Kane K, Churchill L, et al. Racial Differences in Misclassification of Healthy Eating Based on Food Frequency Questionnaire and 24-Hour Dietary Recalls. *J Nutr Health Aging* 2017;21(7):787-98. DOI: 10.1007/s12603-016-0839-2
2. Villegas-Vázquez KG, Montoya-Arce BJ. Condiciones de vida de los adultos mayores de 60 años o más con seguridad social en el Estado de México. *Papeles Poblac* 2014;20(79):133-67.
3. Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2010;65B(4):405. DOI: 10.1093/geronb/gbq035
4. Reagh ZM, Roberts JM, Ly M, DiProspero N, Murray E, Yassa MA. Spatial discrimination deficits as a function of mnemonic interference in aged adults with and without memory impairment. *Hippocampus* 2014;24(3):303. DOI: 10.1002/hipo.22224
5. Higgs S. Memory for recent eating and its influence on subsequent food intake. *Appetite* 2002;39(2):159-66. DOI: 10.1006/appe.2002.0500
6. Hebert JR, Ebbeling CB, Matthews CE, Hurley TG, MAY, Druker S, et al. Systematic errors in middle-aged women's estimates of energy intake: Comparing three self-report measures to total energy expenditure from doubly labeled water. *Ann Epidemiol* 2002;12(8):577-86. DOI: 10.1016/S1047-2797(01)00297-6
7. Zuniga K, McAuley E. Considerations in selection of diet assessment methods for examining the effect of nutrition on cognition. *J Nutr Health Aging* 2015;19(3):333. DOI: 10.1007/s12603-014-0566-5
8. Willett WC. Food frequency methods. In: Willett WC, edit. *Nutritional Epidemiology*, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press 2013:96-141. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199754038.001.0001
9. Vian I, Zielinsky P, Zilio AM, Mello A, Lazzeri B, Oliveira A, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire for consumption of polyphenol-rich foods in pregnant women. *Matern Child Nutr* 2015;11(4):511-24. DOI: 10.1111/mcn.12025
10. Subar AF, Thompson FE, Kipnis V, Midthune D, Hurwitz P, McNutt S, et al. Comparative Validation of the Block, Willett, and National Cancer Institute Food Frequency Questionnaires The Eating at America's Table Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(12):1089-99. DOI: 10.1093/aje/154.12.1089
11. Liu L, Wang PP, Roebathan B, Ryan A, Tucker CS, Colbourne J, et al. Assessing the validity of a self-administered food-frequency questionnaire (FFQ) in the adult population of Newfoundland and Labrador, Canada. *Nutr J* 2013;12(1):49. DOI: 10.1186/1475-2891-12-49
12. Procter-Gray E, Olendzki B, Kane K, Churchill L, Hayes RB, Aguirre A, et al. Comparison of Dietary Quality Assessment Using Food Frequency Questionnaire and 24-hour-recalls in Older Men and Women. *AIMS public Heal* 2017;4(4):326. DOI: 10.3934/publichealth.2017.4.326
13. Block G, Hartman AM. Issues in reproducibility and validity of dietary studies. *Am J Clin Nutr* 1989;50(5):1133-8. DOI: 10.1093/ajcn/50.5.1133
14. Cruz-Góngora V, Martínez-Tapia B, Cuevas-Nasu L, Flores-Aldana M, Shamah-Levy T. Dietary intake and adequacy of energy and nutrients in Mexican Older Adults: Results from a Food Frequency Questionnaire of two National Health and Nutrition Surveys, 2012 and 2006. *Salud Publica Mex* 2017;59(3). DOI: 10.21149/7851
15. Ramírez-Silva I, Jiménez-Aguilar A, Valenzuela-Bravo D, Martínez-Tapia B, Rodríguez-Ramírez S, Gaona-Pineda EB, et al. Methodology for estimating dietary data from the semi-quantitative food frequency questionnaire of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2012. *Salud Publica Mex* 2016;58(6):629-38. DOI: 10.21149/spm.v58i6.7974

16. Denova-Gutiérrez E, Ramírez-Silva I, Rodríguez-Ramírez S, Jiménez-Aguilar A, Shamah-Levy T, Rivera-Dommarco JA. Validity of a food frequency questionnaire to assess food intake in Mexican adolescent and adult population. *Salud Publica Mex* 2016;58(6):617-28. DOI: 10.21149/spm.v58i6.7862
17. Gardener SL, Lyons-Wall P, Martins RN, Rainey-Smith SR. Validation and reliability of the Alzheimer's disease-commonwealth scientific and industrial research organisation food frequency questionnaire. *Nutrients* 2020;12(12):1-17. DOI: 10.3390/nu12123605
18. Lassale C, Guilbert C, Keogh J, Syrette J, Lange K, Cox DN. Estimating food intakes in Australia: validation of the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) food frequency questionnaire against weighed dietary intakes. *J Hum Nutr Diet* 2009;22(6):559-66. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00990.x
19. da Silva NF, Sichieri R, Pereira RA, da Silva RMVG, Ferreira MG. Reproducibility, relative validity and calibration of a food frequency questionnaire for adults. *Cad Saude Publica* 2013;29(9):1783-94. DOI: 10.1590/0102-311X00120312
20. Dehghan M, Martinez S, Zhang X, Seron P, Lanan S, Islam S, et al. Relative validity of an FFQ to estimate daily food and nutrient intakes for Chilean adults. *Public Health Nutr* 2013;16(10):1782-8. DOI: 10.1017/S1368980012004107
21. Rodríguez MM, Méndez H, Torún B, Schroeder D, Stein AD. Validation of a semi-quantitative food-frequency questionnaire for use among adults in Guatemala. *Public Health Nutr* 2002;5(5):691-8. DOI: 10.1079%20%20PHN2002333
22. Bijani A, Esmaili H, Ghadimi R, Babazadeh A, Rezaei R, Cumming RG, et al. Development and validation of a Semi-quantitative food frequency questionnaire among older people in north of Iran. *Casp J Intern Med* 2018;9(1):78. DOI: 10.22088/cjim.9.1.78
23. Macedo-Ojeda G, Vizmanos-Lamotte B, Fabiola Márquez-Sandoval Y, Patricia Rodríguez-Rocha N, López-Urriarte PJ, Fernández-Ballart JD. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to assess food groups and nutrient intake. *Nutr Hosp* 2013;28(6):2212-20. DOI: 10.3305/nh.2013.28.6.6887
24. Selem SS de C, de Carvalho AM, Verly-Junior E, Carlos JV, Teixeira JA, Marchioni DML, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire for adults of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2014;17(4):852-9. DOI: 10.1590/1809-4503201400040005
25. Thompson FE, Subar AF, Brown CC, Smith AF, Sharbaugh CO, Jobe JB, et al. Cognitive research enhances accuracy of food frequency questionnaire reports: results of an experimental validation study. *J Am Diet Assoc* 2002;102(2):212-25. DOI: 110.1016/s0002-8223(02)90050-7
26. Kowalkowska J, Wadolowska L, Czarnocinska J, Czapka-Matysik M, Galinski G, Jezewska-Zychowicz M, et al. Reproducibility of a Questionnaire for Dietary Habits, Lifestyle and Nutrition Knowledge Assessment (KomPAN) in Polish Adolescents and Adults. *Nutrients* 2018;10(12). DOI: 10.3390/nu10121845
27. Kristjansdottir AG, Andersen LF, Haraldsdottir J, de Almeida MDV, Thorsdottir I. Validity of a questionnaire to assess fruit and vegetable intake in adults. *Eur J Clin Nutr* 2005;60(3):408-15. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602332
28. Rodríguez IT, Ballart JF, Pastor GC, Jordà EB, Val VA. Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: reproducibility and validity. *Nutr Hosp* 2008;23(3):242-52.
29. Shatenstein B, Payette H. Evaluation of the Relative Validity of the Short Diet Questionnaire for Assessing Usual Consumption Frequencies of Selected Nutrients and Foods. *Nutrients* 2015;7(8):6362. DOI: 10.3390/nu7085282
30. Beck KL, Houston ZL, McNaughton SA, Kruger R. Development and evaluation of a food frequency questionnaire to assess nutrient intakes of adult women in New Zealand. *Nutr Diet* 2020;77(2):253. DOI: 10.1111/1747-0080.12472
31. Gosadi IM, Alatar AA, Otayf MM, Aljahani DM, Ghabbani HM, Alrajban WA, et al. Development of a saudi food frequency questionnaire and testing its reliability and validity. *Saudi Med J* 2017;38(6):636-41. DOI: 10.15537/smj.2017.6.20055
32. Gardener SL, Lyons-Wall P, Martins RN, Rainey-Smith SR. Validation and Reliability of the Alzheimer's Disease-Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation Food Frequency Questionnaire. *Nutrients* 2020;12(12):1-17. DOI: 10.3390/nu12123605
33. Serna Gutiérrez A, Esparza-Romero J. Diseño y validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para evaluar la dieta en indígenas yaquis de Sonora, México. *Acta Univ* 2019;29:1-16. DOI: 10.15174/au.2019.2248
34. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires a review. *Public Health Nutr* 2002;5(4):567-87. DOI: 10.1079/PHN2001318
35. Geri M, Gutiérrez E, González G. Dietary patterns of older adults in an Argentine region and their relationship with socioeconomic factors. *Rev Salud Pública* 2019;21(6):1-5. DOI: 10.15446/rsap.v21n6.82930
36. Anderson AL, Harris TB, Tyllavsky FA, Perry SE, Houston DK, Hue TF, et al. Dietary Patterns and Survival of Older Adults. *J Am Diet Assoc* 2011;111(1):84. DOI: 10.1016/j.jada.2010.10.012
37. Patterson RE, Kristal AR, COates RJ, Tyllavsky FA, Ritenbaugh C, Van Horn L, et al. Low-fat diet practices of older women: prevalence and implications for dietary assessment. *J Am Diet Assoc* 1996;96(7):670-6. DOI: 10.1016/s0002-8223(96)00186-1



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Impacto en la pérdida de peso y la composición corporal de una intervención de educación alimentaria asociada al tratamiento con liraglutida para el abordaje de la obesidad

Impact on weight loss and body composition of a food education intervention associated with liraglutide treatment to address obesity

Mónica Dearos Sanchis^{1,2,3}, Beatriz Voltas Arribas^{2,4}, Noelia Carrasco-Querol⁵, Esther Sauras Colón⁶, Carlos Sánchez-Juan^{2,7}

¹Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Institut Català de la Salut. Tortosa, Tarragona. ²Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. ³Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Tortosa, Tarragona. ⁴Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Manises. Valencia. ⁵Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre. Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Tortosa, Tarragona. ⁶Unitat de Suport a la Recerca. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa, Tarragona. ⁷Servicio de Endocrinología y Nutrición. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Resumen

Introducción: las guías de práctica clínica recomiendan considerar el tratamiento farmacológico de la obesidad únicamente como complemento de la modificación del estilo de vida.

Objetivo: analizar los cambios sobre el peso, el índice de masa corporal y la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica tras un tratamiento de 32 semanas con liraglutida en pacientes con obesidad, asociado o no a un programa de educación alimentaria.

Materiales y métodos: en el estudio participaron 68 pacientes que fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos. Un grupo recibió tratamiento con liraglutida 3,0 mg/día junto con educación alimentaria individual y el otro grupo fue tratado con liraglutida 3,0 mg/día y seguimiento médico estándar durante 32 semanas. Los datos que se recogieron fueron el peso (kg), la talla (m) (marca Seca®), el índice de masa corporal (kg/m²) y la composición corporal mediante bioimpedancia multifrecuencia (marca SECA 112®). Se analizaron las variables al inicio y al final del tratamiento.

Resultados: tras 32 semanas de tratamiento, los dos grupos de estudio redujeron el peso de manera significativa. El grupo tratado con liraglutida y educación alimentaria individual tuvo una reducción de 8,77 kg (9,08 %) ($p < 0,001$) y el grupo tratado con liraglutida sin educación tuvo una reducción de 3,55 kg (3,45 %) ($p < 0,001$). El IMC de los participantes tratados con liraglutida y educación disminuyó en -4,04 kg/m² (10,35 %) ($p < 0,001$) y en el grupo sin educación se redujo en -3,22 kg/m² (8,30 %) ($p = 0,003$). En el grupo con educación disminuyó la masa grasa en -7,65 kg (15,89 %) ($p < 0,001$), aunque también la masa muscular esquelética en -1,62 kg (6,8 %) ($p < 0,001$). En los tratados con liraglutida sin educación también se observó una reducción de la masa grasa y masa muscular esquelética: la masa grasa en -4,72 kg (9,43 %) ($p < 0,001$) y la masa muscular esquelética en -0,17 kg (0,70 %) ($p < 0,001$). También se observaron diferencias entre grupos, observándose mayor reducción del peso, del IMC, de la masa grasa y de la masa muscular esquelética en el grupo con liraglutida y educación con respecto al grupo sin educación, aunque estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Conclusiones: la educación alimentaria asociada al tratamiento con liraglutida puede contribuir a incrementar la pérdida de peso y de la masa grasa. Sin embargo, llevó también asociada una pérdida no deseada de masa muscular esquelética, probablemente relacionada con la mayor intensidad de pérdida de peso, que habrá que revertir en futuras aproximaciones terapéuticas.

Palabras clave:

Obesidad. Composición corporal. Pérdida de peso. Educación alimentaria. Liraglutida.

Recibido: 10/10/2023 • Aceptado: 13/01/2024

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Dearos Sanchis M, Voltas Arribas B, Carrasco-Querol N, Sauras Colón E, Sánchez-Juan C. Impacto en la pérdida de peso y la composición corporal de una intervención de educación alimentaria asociada al tratamiento con liraglutida para el abordaje de la obesidad. Nutr Hosp 2024;41(3):585-593
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04995>

Correspondencia:

Mónica Dearos Sanchis. Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Carrer de les Esplanetes, 44-58. 43500 Tortosa, Tarragona
e-mail: mdsanchis@hotmail.com

Abstract

Introduction: clinical practice guidelines recommend considering pharmacological treatment of obesity only as a complement to lifestyle modification. Drugs alone are usually ineffective in the long term after discontinuation, so pharmacological weight loss strategies should always be accompanied by lifestyle modifications.

Objective: to analyze the changes in weight, body mass index and body composition by means of electrical bioimpedance after a 32-week treatment with liraglutide in patients with obesity, associated or not with a food education program.

Materials and methods: the study involved 68 patients who were randomly divided into 2 groups. One group received treatment with liraglutide 3.0 mg/day along with individual dietary education, and the other group was treated with liraglutide 3.0 mg/day and standard medical follow-up for 32 weeks. The data collected were weight (kg), height (m) (Seca® brand), body mass index (kg/m²) and body composition using multifrequency bioimpedance (SECA 112® brand). The variables were analyzed at the beginning and at the end of the treatment.

Results: after 32 weeks of treatment, both study groups lost weight significantly. The group treated with liraglutide and individual dietary education had a reduction of 8.77 kg (9.08 %) ($p < 0.001$) and the group treated with liraglutide without education had a reduction of 3.55 kg (3.45 %) ($p < 0.001$). The BMI of the participants treated with liraglutide and education decreased by -4.04 kg/m² (10.35 %) ($p < 0.001$) and in the group without education it decreased by -3.22 kg/m² (8.30 %) ($p = 0.003$). In the educated group, fat mass decreased by -7.65 kg (15.89 %) ($p < 0.001$), although skeletal muscle mass also decreased by -1.62 kg (6.8 %) ($p < 0.001$). In those treated with liraglutide without education, a reduction in fat mass and skeletal muscle mass was also observed — fat mass by -4.72 kg (9.43 %) ($p < 0.001$) and skeletal muscle mass by -0.17 kg (0.70 %) ($p < 0.001$). Differences were also observed between groups, observing a greater reduction in weight, BMI, fat mass and skeletal muscle mass in the group with liraglutide and education compared to the group without education, although these differences were not statistically significant.

Conclusions: dietary education associated with liraglutide treatment may contribute to increasing weight and fat mass losses. However, it was also associated with an unwanted loss of skeletal muscle mass, probably related to the greater intensity of weight loss, which will have to be reversed in future therapeutic approaches. Habit modification through multidisciplinary treatment, including nutritional education, combined strength and resistance exercise, and cognitive-behavioral therapy, could be an effective way to treat obesity and maintain weight, body composition, and adherence to a lifestyle.

Keywords:

Obesity. Body composition. Weight loss. Nutritional education. Liraglutide.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar la salud (1). Es una enfermedad multifactorial que ocasiona una alteración metabólica crónica. Se consideran exceso de grasa corporal las cifras superiores al 12-20 % de la masa corporal en los hombres y al 20-30 % en las mujeres (2). Se caracteriza por presentar una mayor proporción de infiltración de grasa intermuscular e intramuscular (3), además de por afectar negativamente a la función muscular (4).

La coexistencia de exceso de adiposidad y baja masa y/o función muscular se conoce como obesidad sarcopénica y es una afección cada vez más reconocida. La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO) lanzaron una iniciativa para llegar a un consenso sobre la definición y los criterios diagnósticos de la obesidad sarcopénica (5). Por ello, hay que recurrir a métodos que cuantifiquen el contenido de masa grasa y masa muscular. Los instrumentos de conducción eléctrica miden las propiedades eléctricas del tejido corporal analizado y estiman los parámetros de la composición corporal (6).

El índice de masa corporal (IMC), de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), define el sobrepeso y clasifica los diferentes grados de obesidad. Aunque no tiene en cuenta la composición corporal, ya que no diferencia la masa magra de la masa grasa ni los depósitos de adiposidad, debido a su reproducibilidad y fácil utilización sigue siendo un parámetro usado en los estudios y recomendado para uso clínico (1).

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado de forma significativa en las últimas décadas, convirtiéndose en un importante problema de salud pública (1). Además, es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y se asocia con la presencia de otras comorbilidades, entre las que se incluyen la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión, la dislipemia, algunos tipos de cáncer y la osteoartritis (7,8). Por ello, dada su elevada prevalencia, la creciente incidencia y la importante morbimortalidad asociada, optimizar el tratamiento de estos pacientes es una prioridad. Las pérdidas de peso modestas, del 5 al < 10 %, se han asociado a mejoras significativas de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (9,10).

Las guías de práctica clínica del “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE), la “Endocrine Society” y las últimas directrices europeas para el tratamiento de la obesidad recomiendan considerar el tratamiento farmacológico únicamente como complemento de la modificación del estilo de vida. Estos tratamientos están recomendados para los pacientes con obesidad (IMC > 30 kg/m²) o con IMC entre 27 y 29,9 kg/m² con una complicación relacionada con el peso, como las alteraciones de la glucemia, la hipertensión, la dislipemia o la apnea obstructiva del sueño (11-14). Los fármacos por sí solos suelen ser ineficaces a largo plazo tras su interrupción, por lo que las estrategias farmacológicas de pérdida de peso deben acompañarse siempre de modificaciones del estilo de vida (15), aunque esto no siempre ocurre actualmente en la práctica clínica real.

Nuestro objetivo en este estudio fue analizar los cambios obtenidos en el peso y la composición corporal tras 32 semanas de tratamiento con liraglutida, asociado o no a un programa de educación alimentaria, en pacientes con obesidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y PARTICIPANTES

La población estudiada proviene de pacientes remitidos al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Valencia (España) por obesidad entre los meses de mayo de 2018 y abril de 2020.

Los participantes incluidos en el estudio eran adultos de 18 a 75 años de edad con un IMC de 30 kg/m² o superior. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 o 2 tratados con insulina, antecedentes de cirugía para la obesidad, uso de fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad en los 3 meses anteriores, antecedentes de enfermedad cardiovascular en los 6 meses previos, hipotiroidismo con TSH fuera del rango normal, e imposibilidad para realizar el seguimiento médico y dietético correspondiente.

Se trata de un estudio clínico prospectivo en el que, además de una recomendación alimentaria con un déficit de 500 kcal/día con respecto a la dieta habitual y de la recomendación de ejercicio físico (150 minutos/semana), el grupo de intervención recibió tratamiento con liraglutida en dosis de 3,0 mg/día y educación alimentaria individual, mientras que el otro grupo se trató con liraglutida en dosis de 3,0 mg/día y seguimiento médico estándar. En ambos grupos se retiró el tratamiento con liraglutida a las 32 semanas.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964, revisada en 2001). Todos los pacientes incluidos fueron informados previamente de las características del estudio y firmaron el consentimiento informado.

PROCEDIMIENTOS

El estudio constó de una visita de criba (semana -1) y a la semana se inició el tratamiento con liraglutida, incrementándose la dosis durante un periodo de 6 semanas a razón de 0,6 mg/semana, seguido posteriormente de un periodo a dosis fijas de 3,0 mg/día hasta la semana 32.

El grupo con educación alimentaria realizó 13 sesiones individuales de aproximadamente 30 minutos de duración, dirigidas por un dietista-nutricionista. En cada sesión se trabajaron temas en relación con los grupos de alimentos, el plato saludable de Harvard, la frecuencia de consumo de cada grupo alimentario, la calidad de los alimentos, el etiquetado, la compra saludable y la cantidad de azúcar existente en los alimentos procesados.

A todos los participantes del estudio se les recogieron los datos de sexo, edad y los siguientes parámetros antropométricos: peso (kg), talla (m) e índice de masa corporal (kg/m²). Las herramientas utilizadas fueron un tallímetro de la marca Seca®. El sistema utilizado para la medición de la composición corporal fue la bioimpedancia multifrecuencia, utilizando un equipo SECA 112®. Los datos recogidos de las mediciones fueron: kg de masa

grasa, kg de masa magra, kg de masa muscular esquelética, agua corporal total y agua extracelular. Los datos relacionados con las variables estudiadas se recogieron en la semana -1, antes de la intervención y en la semana 32 de tratamiento con liraglutida, tanto en el grupo que realizaba el tratamiento más la intervención de educación alimentaria como en el grupo donde solo hubo tratamiento farmacológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics, versión 21. En primer lugar se realizó una estadística descriptiva para el conjunto de la muestra y ambos grupos; para las variables cualitativas se indicaron la frecuencia absoluta y el porcentaje, mientras que para las variables cuantitativas se indicaron la mediana y el rango intercuartílico (RI). La comparación de medianas entre el grupo experimental y el grupo de control se realizó mediante el test no paramétrico para muestras independientes de la U de Mann-Whitney. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Con el objetivo de ofrecer los resultados más reales de la efectividad de la intervención, se utilizó el procedimiento de análisis por intención de tratar, donde los datos de todos los sujetos se incluyen en los análisis finales independientemente de que hayan finalizado o no la intervención. En el caso de los pacientes que abandonaron el proyecto, se consideraron los mismos valores en las medidas pre y posintervención.

RESULTADOS

Se aleatorizaron en total 68 pacientes para recibir tratamiento con liraglutida y educación alimentaria ($n = 34$; 27 [79,4 %] mujeres) o solo liraglutida ($n = 34$; 28 [82 %] mujeres). El 79,4 % del grupo con educación y el 55,9 % del grupo sin educación completaron el estudio de 32 semanas. Los pacientes al inicio tenían una edad mediana (RI) de 47,5 ($\pm 18,5$) años; un IMC (RI) de 38,75 ($\pm 11,56$) kg/m²; un peso corporal (RI) de 101,27 ($\pm 37,76$) kg; una masa grasa (RI) de 49,14 ($\pm 16,84$) kg y una masa muscular esquelética (RI) de 23,71 ($\pm 6,85$) kg (Tabla I). El número de sesiones de educación alimentaria hasta la semana 32 fue de 13. El tiempo promedio con liraglutida fue de 6,3 meses con una DE = 3,0. El mínimo fue de 0,2 meses y el máximo de 9,5 meses.

En primer lugar se analizaron las variables de interés al inicio y al final del tratamiento en la muestra total. Se observó una reducción significativa del peso corporal con respecto al valor inicial, que fue de 101,27 ($\pm 37,76$) a 91,45 kg ($\pm 29,94$), alcanzándose una pérdida del 9,69 % (9,82 kg) del peso a las 32 semanas. El IMC pasó de 38,75 kg/m² ($\pm 11,56$) a 34,99 kg/m² ($\pm 10,51$). El porcentaje de pérdida de masa grasa y masa muscular esquelética fue del 15,95 % (7,84 kg) y del 1,90 % (0,47 kg), respectivamente. Todos los parámetros analizados resultaron ser estadísticamente significativos ($p < 0,001$) (Tabla II).

Tabla I. Características de los participantes y composición corporal al inicio

Características de la muestra	Educación (n = 34)	Sin educación (n = 34)	Total (n = 68)
Sexo femenino	27 (79,4)	28 (82)	55 (80)
Edad, años	53 ($\pm$ 16)	46 ($\pm$ 27)	47,50 ($\pm$ 18,5)
Peso corporal, kg	96,52 ($\pm$ 29,53)	102,70 ($\pm$ 40,18)	101,27 ($\pm$ 37,76)
IMC, kg/m ²	39,01 ($\pm$ 9,57)	38,75 ($\pm$ 13,69)	38,75 ($\pm$ 11,56)
MG, kg	48,13 ($\pm$ 13,1)	50,05 ($\pm$ 26,88)	49,14 ($\pm$ 16,84)
MM, kg	50,53 ($\pm$ 11,81)	51,34 ($\pm$ 16,06)	50,53 ($\pm$ 12,79)
MME, kg	23,55 ($\pm$ 5,21)	24,06 ($\pm$ 8,3)	23,71 ($\pm$ 6,85)
ACT, L	37,80 ($\pm$ 8,02)	37,90 ($\pm$ 12,15)	37,90 ($\pm$ 9,7)
AEC, L	17,65 ($\pm$ 3,45)	18,10 ($\pm$ 6,4)	17,70 ($\pm$ 5,4)

Las variables cualitativas (sexo) se describen con la frecuencia absoluta (%) y las variables cuantitativas (edad, peso corporal, IMC, masa grasa, masa magra, masa muscular esquelética, agua corporal total y agua extracelular) con la mediana (RI). IMC: índice de masa corporal; MG: masa grasa; MM: masa magra; MME: masa muscular esquelética; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas entre los grupos.

Tabla II. Análisis al inicio y al final del tratamiento de la muestra total

Muestra total				
Variables	Semana	Mediana (RI)	Δ (%)	p
Peso, kg	-1	101,27 ($\pm$ 37,76)	-9,82 (-9,69 %)	< 0,001
	32	91,45 ($\pm$ 29,94)		
IMC, kg/m ²	-1	38,75 ($\pm$ 11,56)	-3,76 (-9,70 %)	< 0,001
	32	34,99 ($\pm$ 10,51)		
MG, kg	-1	49,14 ($\pm$ 16,84)	-7,84 (-15,95 %)	< 0,001
	32	41,30 ($\pm$ 16,66)		
MM, kg	-1	50,53 ($\pm$ 12,79)	+0,34 (+0,64 %)	< 0,001
	32	50,87 ($\pm$ 13,70)		
MME, kg	-1	23,71 ($\pm$ 6,85)	-0,47 (-1,90 %)	< 0,001
	32	23,24 ($\pm$ 6,78)		
ACT, L	-1	37,90 ($\pm$ 9,70)	+0,25 (+0,65 %)	< 0,001
	32	38,15 ($\pm$ 10,02)		
AEC, L	-1	17,70 ($\pm$ 5,40)	-0,15 (-0,84 %)	< 0,001
	32	17,55 ($\pm$ 4,25)		

Los resultados se expresan con la mediana y RI. IMC: índice de masa corporal; MG: masa grasa; MM: masa muscular; MME: masa muscular esquelética; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; Δ (%): diferencia de medianas y porcentaje de cambio respecto al valor inicial; p: nivel de significación.

Posteriormente se llevó a cabo el análisis de las variables al inicio y final del estudio en ambos grupos (Tablas III y IV). En la figura 1 se muestran los porcentajes de diferencia entre las variables estudiadas en la semana -1 y en la semana 32 en ambos grupos.

Se observó una pérdida de peso del 9,08 % (8,77 kg) en el grupo con educación, en comparación con el 3,45 % (3,55 kg) de pérdida en el grupo sin educación, siendo ambos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Sin embargo, no hubo

diferencias significativas entre los grupos, como se muestra en la tabla V ($p = 0,200$). En el grupo con educación, el IMC se redujo también de manera significativa en un 10,35 %, siendo el IMC inicial de 39,01 kg/m² y el final de 34,97 kg/m² ($p < 0,001$). En el grupo sin educación, el IMC inicial fue de 38,75 kg/m² y el final fue de 35,53 kg/m², por lo que se redujo en un 8,30 % ($p = 0,003$). En el grupo con educación también hubo una pérdida de masa grasa, del 15,89 % (7,65 kg) con respecto al valor inicial, en comparación con el 9,43 % (4,72 kg) del grupo sin educación, siendo ambos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$), aunque no hubo diferencias entre los grupos ($p = 0,378$). Respecto a la masa muscular esquelética, también hubo pérdidas en ambos grupos. En el grupo con educación hubo una mayor pérdida, que supuso un 6,8 % (1,62 kg) de pérdida con respecto al valor inicial ($p < 0,001$), comparado con el grupo sin educación con un 0,70 % (0,17 kg) de pérdida ($p < 0,001$). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,343$). Con respecto al agua corporal total, en el grupo con educación hubo una reducción del 2,38 % ($p < 0,001$), así como también una disminución del agua extracelular en un 2,54 % ($p = 0,007$). Sin embargo, el grupo sin educación tuvo un incremento de ambos valores del 5,80 % ($p = 0,001$) y del 7,10 % ($p = 0,011$), respectivamente.

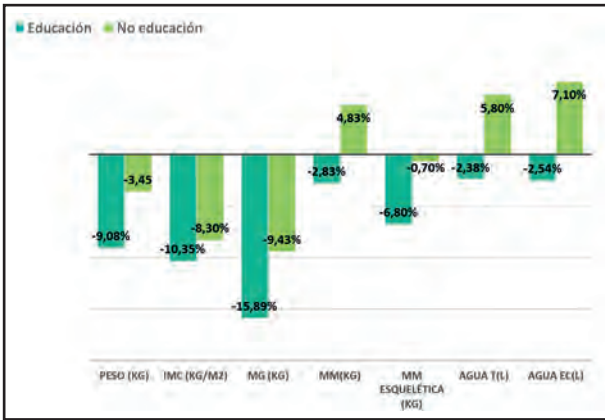


Figura 1.
Porcentaje de diferencia entre la semana -1 y la semana 32 en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio mostraron que el grupo que recibió educación alimentaria individual tuvo una marcada pérdida de peso, llegando a alcanzar el 9,08 % (8,77 kg) en

Tabla III. Análisis al inicio y al final del tratamiento en el grupo con educación

Educación				
Variable	Semana	Mediana (RI)	Δ (%)	p
Peso, kg	-1	96,52 (29,53)	-8,77 (-9,08)	< 0,001
	32	87,75 (26,45)		
IMC, kg/m ²	-1	39,01 (9,59)	-4,04 (-10,35)	< 0,001
	32	34,97 (10,57)		
MG, kg	-1	48,13 (13,10)	-7,65 (-15,89)	< 0,001
	32	40,48 (15,84)		
MM, kg	-1	50,51 (11,81)	-1,43 (-2,83)	0,003
	32	49,08 (9,30)		
MME, kg	-1	23,55 (5,21)	-1,62 (-6,8)	< 0,001
	32	21,93 (5,44)		
ACT, L	-1	37,80 (8,02)	-0,90 (-2,38)	< 0,001
	32	36,90 (6,50)		
AEC, L	-1	17,65 (3,45)	-0,45 (-2,54)	0,007
	32	17,20 (2,10)		

Los resultados se expresan con la mediana y RI. IMC: índice de masa corporal; MG: masa grasa; MM: masa muscular; MME: masa muscular esquelética; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; Δ (%): diferencia de medianas y porcentaje de cambio respecto al valor inicial; p: nivel de significación.

Tabla IV. Análisis al inicio y al final del tratamiento en el grupo sin educación

Sin educación				
Variable	Semana	Mediana (RI)	Δ (%)	p
Peso, kg	-1	102,70(40,18)	-3,55 (-3,45)	< 0,001
	32	99,15 (39,85)		
IMC, kg/m ²	-1	38,75 (13,70)	-3,22 (-8,30)	0,003
	32	35,53 (11,48)		
MG, kg	-1	50,05 (26,88)	-4,72 (-9,43)	< 0,001
	32	45,33 (19,60)		
MM, kg	-1	51,34 (16,06)	+2,48 (+4,83)	0,004
	32	53,82 (17,40)		
MME, kg	-1	24,06 (8,30)	-0,17 (-0,70)	< 0,001
	32	23,89 (8,72)		
ACT, L	-1	37,90 (12,15)	+2,20 (+5,80)	0,001
	32	40,10 (12,50)		
AEC, L	-1	18,10 (6,40)	+1,13 (+7,10)	0,011
	32	19,40 (5,90)		

Los resultados se expresan con la mediana y RI. IMC: índice de masa corporal; MG: masa grasa; MM: masa muscular; MME: masa muscular esquelética; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; Δ (%): diferencia de medianas y porcentaje de cambio respecto al valor inicial; p: nivel de significación.

Tabla V. Comparación de la composición corporal entre grupos a la semana 32

Variables semana 32	Educación	Sin educación	Diferencia de medianas / Δ	p
Peso, kg	87,75 (26,45)	99,15 (39,85)	11,40	0,200
IMC, kg/m ²	34,97 (10,58)	35,53 (11,48)	0,56	0,832
MG, kg	40,48 (15,84)	45,33 (19,60)	4,85	0,378
MM, kg	49,08 (9,30)	53,85 (17,40)	4,77	0,251
MME, kg	21,93 (5,44)	23,89 (8,72)	1,96	0,343
ACT, L	36,90 (6,50)	40,10 (12,50)	3,20	0,246
AEC, L	17,20 (2,10)	19,40 (5,90)	2,20	0,237

Los resultados se expresan con la mediana y RI. IMC: índice de masa corporal; MG: masa grasa; MM: masa muscular; MME: masa muscular esquelética; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; p: nivel de significación.

comparación con el grupo que recibió solo tratamiento con liraglutida, que tuvo una pérdida del 3,45 % (3,55 kg), tras 32 semanas de intervención, aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas. El IMC inicial del grupo con educación fue de 39,01 kg/m² y se redujo a 34,97 kg/m², y en el grupo sin educación, el IMC inicial fue de 38,75 kg/m² y pasó a ser de 35,53 kg/m². Por tanto, la educación alimentaria parece tener un impacto positivo en cuanto a que favorece

la pérdida de peso. Comparando los resultados con los de otros estudios realizados con liraglutida, el ensayo "SCALE Obesity and Prediabetes", donde se evaluó la eficacia y la seguridad de la misma junto con cambios del estilo de vida en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes de tipo 2, los resultados mostraron que, tras 56 semanas de tratamiento, hubo una pérdida de peso del 8,0 % frente al 2,8 % obtenido con un placebo (16). En otro ensayo clínico en el que proporcionaron liraglutida

a dosis de 1,8 mg y 3,0 mg a pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes de tipo 2, junto con una dieta hipocalórica y un aumento de la actividad física, se observó una pérdida del 4,7 % y del 6,0 % del peso, respectivamente, en comparación con un 2 % en el grupo con placebo (17).

Sin embargo, centrarse simplemente en la reducción del peso corporal puede ser insuficiente. Nuestros resultados muestran que el grupo que recibió liraglutida sin educación redujo en un 9,43 % (4,72 kg) la masa grasa y en un 0,70 % (0,17 kg) la masa muscular esquelética; y que el grupo tratado con liraglutida y educación tuvo pérdidas de masa grasa y de masa muscular esquelética de hasta un 15,89 % (7,65 kg) y un 6,8 % (1,62 kg), respectivamente. La pérdida de masa muscular podría estar asociada a una pérdida de peso más rápida, es decir, no a la magnitud de la pérdida de peso sino a la rapidez con que esta se ha producido al asociar los 2 tratamientos. Sería interesante estudiar este factor “tiempo” o “intensidad” en nuevos estudios, así como la ingesta de macronutrientes de los participantes. Además, el ejercicio físico realizado también es clave a la hora de valorar este parámetro. A los participantes de nuestro estudio se les recomendó un incremento de la actividad física diaria pero no se les prescribió ningún tipo de ejercicio concreto. Según nuestros hallazgos, la recomendación de aumentar la actividad física diaria, como andar, subir escaleras o reducir el sedentarismo, parece insuficiente para estimular la masa muscular. La actividad física intensa y/o basada en ejercicios de fuerza ayuda a obtener una reducción de la masa grasa y a preservar la masa muscular, además de mejorar la fuerza muscular (18,19). Además, hay evidencia de que los programas de ejercicios basados en la fuerza son efectivos y deben considerarse como parte de todo programa de terapia multidisciplinar junto con la restricción calórica para las personas con obesidad (20) y obesidad sarcopénica (21). De este modo, cualquier programa prometedor para este fin debería combinarse con ejercicios de fuerza. La Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad recomendó que el tratamiento de la obesidad debe centrarse en mejorar o mantener la masa muscular y disminuir la masa grasa, además de controlar las comorbilidades y mejorar la calidad de vida y el bienestar, en lugar de centrarse solo en la pérdida de peso corporal (22).

Por otra parte, la adherencia al tratamiento es otro punto clave para el éxito en el manejo de la obesidad. En nuestro estudio, el 79,4 % de los pacientes del grupo que recibió las sesiones de educación alimentaria individual finalizaron las 32 semanas de tratamiento. En cambio, solo un 55,9 % del grupo sin educación lo finalizó. Se realizaron 13 sesiones de 30 minutos de educación alimentaria durante las 32 semanas de tratamiento. Es importante establecer un número mínimo de sesiones para mantener la adherencia al tratamiento y que este sea efectivo para la modificación de hábitos. Se ha visto que 21 sesiones breves de terapia conductual intensiva produjeron una pérdida de peso clínicamente significativa al año, que se acentuó con la adición de liraglutida (23). En otro programa de terapia intensiva que incluyó recomendaciones dietéticas, de actividad física y conductuales, donde los pacientes recibieron a lo largo de 56 semanas 23 se-

siones de 15 minutos de asesoramiento, se observó una pérdida de peso del 4,0 % que mejoró con la adición de 3,0 mg de liraglutida hasta llegar a un 7,5 % (24). El estudio “Look AHEAD” se diseñó para evaluar los efectos de una intervención intensiva sobre el estilo de vida en personas con sobrepeso u obesidad y diabetes de tipo 2. Los participantes lograron su máxima pérdida de peso, del 8,5 %, en el primer año, cuando recibieron la intervención más intensiva; y perdieron un 4,7 % del peso corporal inicial a los 8 años, en comparación con el 2,1 % entre los asignados a la atención médica habitual (25). El tratamiento con dosis moderadas también demuestra que puede producir reducciones clínicamente significativas a los dos años (26). Se ha visto que 28 sesiones de educación alimentaria junto con sesiones semanales de ejercicio consiguieron una mejora de la composición corporal y una reducción del riesgo de enfermedad cardiometabólica que se mantuvo durante 12 meses (27). Este tipo de intervenciones que utilizan un enfoque menos restrictivo, junto con una intervención intensiva y de educación alimentaria, pueden ser una estrategia efectiva para el éxito individual en la pérdida de peso.

El documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) establece que un programa de intervención dietético presencial de alta intensidad en el contexto de una intervención integral sobre el estilo de vida es la estrategia más efectiva, obteniendo pérdidas de peso del 5-10 % (28). Las Guías americanas del 2013 AHA/ACC/TOS para el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad recomiendan que, para la pérdida de peso, está indicado participar en un programa integral de modificación del estilo de vida con intervenciones de ≥ 14 sesiones en 6 meses (29). La última guía de práctica clínica canadiense, publicada en el 2020, cambia el enfoque del abordaje de la obesidad hacia la mejora de los resultados de salud centrados en la persona, en lugar de atender solamente a la pérdida de peso, así como restaurar el bienestar y mejorar la imagen corporal y la autoestima (13).

Los resultados de este estudio plantean preguntas sobre la medida en que el asesoramiento individual de moderada o alta intensidad podría ser más efectivo en la modificación de hábitos y en la mejora de la composición corporal, así como en la adherencia a largo plazo. Cabría destacar que nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera de ellas es el número reducido del tamaño muestral, que podría justificar no haber alcanzado la significación estadística a pesar de sí detectarse diferencias entre ambos grupos. Todos los sujetos fueron incluidos en los análisis finales independientemente de que hubieran finalizado o no la intervención, siguiendo el análisis por intención de tratar. El 20,6 % del grupo con educación y el 44,1 % del grupo sin educación no completaron el estudio, lo cual puede diluir el efecto de aplicar una educación alimentaria individual mostrando una eficacia que difiere de la real. Cabe destacar que el análisis por bioimpedancia eléctrica también presenta sus limitaciones. Se necesita una interpretación cuidadosa de los resultados ya que la pérdida rápida de peso afecta a la precisión de la misma para detectar cambios en la composición corporal. Por otra parte, la falta de un equipo multidisciplinar que proporcione un plan de

entrenamiento y de terapia psicológica como base principal en la modificación de hábitos, además de la educación alimentaria, es una aproximación que debería abordarse en futuros estudios en esta temática. Finalmente, las diferentes intervenciones educativas de los estudios publicados dificultan la comparación de los resultados.

Esta discusión pone en relieve el potencial clínico de una intervención multidisciplinar basada en la educación nutricional, el ejercicio de fuerza y el de alta intensidad combinado con ejercicio de fuerza, y la terapia cognitivo-conductual, por sí sola o acompañada de un tratamiento farmacológico para la pérdida de peso, ya que de ese modo se favorecería la adherencia al estilo de vida saludable, evitando volver a ganar peso a largo plazo, y se reduciría la pérdida de masa muscular.

CONCLUSIÓN

En resumen, destacamos el interés que tiene asociar una intervención basada en la educación nutricional al tratamiento con liraglutida para la mejora de la pérdida de peso. Sin embargo, hay que optimizar la estrategia para proteger la pérdida de masa muscular. Se requieren más estudios para estudiar los efectos a medio y largo plazo de las distintas tipologías de intervención. Las intervenciones multidisciplinarias educativas, basadas en la nutrición, el ejercicio combinado de fuerza y resistencia, y la terapia cognitivo-conductual tienen un potencial clave en los tratamientos de control del peso, sobre todo pensando en el mantenimiento de este y de una buena composición corporal a medio y largo plazo, y en los beneficios para la salud más allá de estos parámetros. Además, es necesaria más investigación para evaluar estrategias más allá de los primeros 6 meses, enfocadas a perpetuar el cambio de hábitos y el mantenimiento del peso, así como también la mejora de la masa muscular y de la calidad de vida de la persona. Destacamos la importancia de los tratamientos individualizados multidisciplinarios que apoyan el cambio de hábitos y en los que intervienen planes de nutrición, de entrenamiento físico y la terapia cognitivo-conductual como base del tratamiento de la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- WHO. Obesity and overweight. 2021. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Bray G, Bouchard C, James W. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT E (Org.) *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 31-40.
- Choi SJ, Files DC, Zhang T, Wang Z, Messi ML, Gregory H, et al. Intramyocellular Lipid and Impaired Myofiber Contraction in Normal Weight and Obese Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(4):557-64. DOI: 10.1093/gerona/glv169
- Straight CR, Toth MJ, Miller MS. Current perspectives on obesity and skeletal muscle contractile function in older adults. *J Appl Physiol* (1985) 2021;130(1):10-6. DOI: 10.1152/jappphysiol.00739.2020
- Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr* 2022;41(4):990-1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2004;23(6):1430-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.09.012
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(21):e984-e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
- Evans K, Abdelhafiz D, Abdelhafiz AH. Sarcopenic obesity as a determinant of cardiovascular disease risk in older people: a systematic review. *Postgrad Med* 2021;133(8):831-42. DOI: 10.1080/00325481.2021.1942934
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(7):1481-6. DOI: 10.2337/dc10-2415
- Dattilo AM KP. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;2(56):320-8. DOI: 10.1093/ajcn/56.2.320
- Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12(1):40-66. DOI: 10.1159/000496183
- Recommendations | Obesity: identification, assessment and management | Guidance | NICE. [Accessed May 11, 2023]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/chapter/Recommendations#pharmacological-interventions>.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Canadian Medical Association journal (CMAJ)* 2020;192(31):E875-91. DOI: 10.1503/cmaj.191707
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100(2):342-62. DOI: 10.1210/jc.2014-3415
- Martínez Sánchez LM, Pérez S. Obesidad: Mecanismos, fisiopatología y tratamiento integral. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos* 2022;6(1):71-80. DOI: 10.34192/cienciaysalud.v6i1.395
- 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
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99. DOI: 10.1001/jama.2015.9676
- Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Adv Nutr* 2017;8(3):511-9. DOI: 10.3945/an.116.014506
- 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
- Lopez P, Taaffe DR, Galvão DA, Newton RU, Nonemacher ER, Wendt VM, et al. Resistance training effectiveness on body composition and body weight outcomes in individuals with overweight and obesity across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2022;23(5):e13428. DOI: 10.1111/obr.13428
- Hsu K, Liao C, Tsai M, Chen C. Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019;11(9):2163. DOI: 10.3390/nu11092163
- Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts* 2014;7(2):96-101. DOI: 10.1159/000362191
- Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(1):75-86. DOI: 10.1002/oby.22359
- Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(3):529-36. DOI: 10.1002/oby.22726
- Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(1):5-13. DOI: 10.1002/oby.20662

26. Perri MG, Limacher MC, von Castel-Roberts K, Daniels MJ, Durning PE, Janicke DM, et al. Comparative effectiveness of three doses of weight-loss counseling: two-year findings from the rural LITE trial. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(11):2293-300. DOI: 10.1002/oby.20832
27. Psota TL, Tindall AM, Lohse B, Miller PE, Petersen KS, Kris-Etherton PM. The Weight Optimization Revamping Lifestyle using the Dietary Guidelines (WORLD) Study: Sustained Weight Loss Over 12 Months. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1235-44. DOI: 10.1002/oby.22824
28. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021;68(2):130-6. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.05.003
29. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee



Trabajo Original

Valoración nutricional

Metabolismo óseo en pacientes valorados para trasplante pulmonar

Bone metabolism in patients evaluated for lung transplantation

Pilar Calmarza^{1,2}, Alejandro Sanz Paris³, Clara Berrozpe-Villabona⁴, Alba Gallego Royo⁴, Juan Antonio Domingo Morera⁵, Manuel David Viñuales Aranda⁵

Servicios de ¹Bioquímica Clínica, ³Endocrinología, ⁴Medicina Preventiva y ⁵Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCv). Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Resumen

Introducción: la prevalencia de la osteoporosis entre los candidatos a trasplante pulmonar es alta y su fisiopatología, multifactorial.

Objetivos: evaluar las diferencias en densidad mineral ósea, riesgo de fracturas y marcadores de remodelado óseo en pacientes con enfermedad pulmonar terminal, en el momento de ser evaluados para trasplante pulmonar, comparando dos tipos de patologías.

Material y métodos: se han incluido 59 sujetos subsidiarios de trasplante pulmonar por enfermedad pulmonar avanzada. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, según su patología respiratoria: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Se recogieron sus datos demográficos y se realizó densitometría ósea, analítica de sangre con marcadores de remodelado óseo, espirometría, test de la marcha de seis minutos, ecocardiografía y cateterismo cardíaco.

Resultados: no se encontraron diferencias entre los grupos respecto a su edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) ni exposición al tabaco. Se observó una mayor prevalencia de osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea a diez años (FRAX) en el grupo con EPOC. En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, se encontró mayor concentración de hormona paratiroidea (PTH) y osteocalcina en el grupo EPOC. La concentración de vitamina D fue menor en los pacientes EPOC.

Conclusiones: dos de cada tres de los pacientes valorados para trasplante pulmonar tenían osteopenia u osteoporosis. La prevalencia de osteoporosis y el FRAX son mayores en los pacientes con EPOC. Se debe valorar la suplementación con vitamina D en determinados pacientes. Las diferencias en los marcadores de remodelado óseo presentan utilidad ante la sospecha de osteoporosis, así como para su manejo terapéutico.

Palabras clave:

Trasplante pulmonar.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Enfermedad pulmonar intersticial difusa. Densidad mineral ósea. Osteoporosis. FRAX.

Abstract

Introduction: the prevalence of osteoporosis among candidates for lung transplantation is high and its pathophysiology is multifactorial.

Objectives: to evaluate differences in bone mineral density, risk of fractures and bone remodeling markers in patients with terminal lung disease, at the time they are evaluated for lung transplantation, comparing two types of pathologies.

Material and methods: fifty-nine subjects, proposed to receive a lung transplant due to advanced lung disease, were included in this study. They were divided into two groups according to their respiratory pathology: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diffuse interstitial pulmonary disease (ILD). Demographic data were collected and bone densitometry, blood analysis with markers of bone remodeling, spirometry, six-minute walk test (6MWT), echocardiography and cardiac catheterization were performed

Results: no differences were found between the groups, regarding their age, sex, BMI or exposure to tobacco. A higher prevalence of osteoporosis and a higher FRAX were observed in the group with COPD. Regarding bone remodeling markers, higher parathyroid hormone (PTH) and higher osteocalcin were found in the COPD group. Vitamin D was lower in COPD patients.

Conclusions: two out of three of the patients evaluated for lung transplantation had osteopenia or osteoporosis. The prevalence of osteoporosis and FRAX is higher in COPD patients. Vitamin D supplementation should be considered in certain patients. Differences in bone remodeling markers may be useful for suspected osteoporosis and therapeutic management.

Keywords:

Lung transplantation.
Chronic obstructive pulmonary disease. Diffuse interstitial pulmonary disease. Bone mineral density. Osteoporosis. FRAX.

Recibido: 05/07/2023 • Aceptado: 24/08/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Calmarza P, Sanz Paris A, Berrozpe-Villabona C, Gallego Royo A, Domingo Morera JA, Viñuales Aranda MD. Metabolismo óseo en pacientes valorados para trasplante pulmonar. Nutr Hosp 2024;41(3):594-601
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04845>

Correspondencia:

Pilar Calmarza. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Isabel la Católica, 1-3.
50009 Zaragoza
e-mail: mpcalmarza@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas ha aumentado mucho tanto el número de órganos trasplantados con éxito como la supervivencia de los receptores del trasplante, lo cual ha dado lugar a un aumento de las complicaciones del mismo, entre las que destacan, por su elevada frecuencia, la osteoporosis (OP) y las fracturas por fragilidad.

La OP es el trastorno más común del metabolismo óseo y aproximadamente la mitad de las mujeres y uno de cada cinco hombres es probable que experimenten una fractura osteoporótica a lo largo de su vida.

La patogenia de la OP surge de un desequilibrio entre la capacidad de los osteoclastos para la resorción de hueso y la capacidad de los osteoblastos para su formación. Existen múltiples factores clínicos que favorecen dicho desequilibrio y que constituyen factores de riesgo de OP. Algunos ejemplos son los cambios hormonales después de la menopausia, la edad avanzada, el tratamiento con glucocorticoides u otras endocrinopatías como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo o enfermedades causantes de inflamación sistémica crónica (1,2).

Los marcadores de remodelado óseo son un reflejo de estos procesos de formación y resorción ósea y en nuestro estudio hemos determinado algunos de los más utilizados.

La principal consecuencia de la OP son las fracturas óseas, las cuales se asocian con un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad. Las fracturas vertebrales son el tipo más común de fractura osteoporótica y tienen consecuencias importantes, como son un mayor riesgo de fracturas posteriores y una reducción en la calidad de vida (3).

La prevalencia de la OP entre los candidatos a trasplante pulmonar (TP) es alta, su patogenia es multifactorial y está favorecida por la alteración del metabolismo óseo previa al TP, la utilización de terapias inmunosupresoras como corticosteroides y la deficiencia de vitamina D (4-6). También son factores de riesgo establecidos el sexo, la edad, el tabaco, el consumo de alcohol y el índice de masa corporal (IMC) (7).

El vínculo entre los esteroides sistémicos y la OP está bien establecido. Los glucocorticoides afectan al hueso mediante varios mecanismos: reducen la vida útil de los osteoblastos y los osteoclastos, inducen la apoptosis y reducen el reclutamiento de estas células por parte de las células progenitoras. También disminuyen la absorción de calcio y modifican su excreción, por efectos directos sobre el riñón (8).

La OP es una enfermedad caracterizada por un descenso en la densidad mineral ósea (DMO), lo cual origina una mayor debilidad de los huesos y altera su microarquitectura, incrementando en consecuencia el riesgo de fractura.

La National Osteoporosis Foundation (NOF) recomienda la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para la detección precoz y el tratamiento de la OP, particularmente la DXA de la columna vertebral y la cadera, porque estas son las localizaciones de fractura más frecuentes (9). Los dispositivos para calcular la DMO suelen integrar información que permite comparar el resultado de la DMO de un paciente con los datos

de la DMO de la población joven normal (*T-score*) y estas comparaciones se expresan como unidades de desviación estándar (DE) de la media.

El *T-score* se calcula con la diferencia entre la DMO medida de un paciente y la DMO media de la población normal joven, emparejadas por género y etnia, y luego dividiendo la diferencia entre la DE de la DMO de la población normal joven. Es decir, $T\text{-score} = (\text{DMO del paciente} - \text{DMO media de la población joven normal}) / (\text{DE de la DMO de la población joven normal})$.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la masa ósea baja y la OP de la siguiente manera: en caso de que el *T-score* esté en el rango de 0 a -1 DE, el sujeto tiene una masa ósea normal; en caso de que el *T-score* esté en el rango de -1 a -2,5 DE, el sujeto es osteopénico (masa ósea baja); si el *T-score* es inferior a -2,5 DE, el sujeto es osteoporótico; y si la puntuación *T* es inferior a -2,5 DE y hay antecedente de fractura por fragilidad, el sujeto se diagnostica de OP grave.

Sin embargo, posteriormente se observó que, en contraste con la definición de la OMS, se producían fracturas relacionadas con la OP, incluso cuando el *T-score* era mayor que -2,5 (por ejemplo, el *T-score* es -2,0) y estas observaciones clínicas llevaron a la OMS y a la NOF a adoptar el riesgo de fracturas por fragilidad ósea a diez años (FRAX), que estima la probabilidad de riesgo de fractura de los pacientes incorporando la DMO del cuello femoral y nueve factores clínicos de riesgo de fractura: edad, sexo, fractura por fragilidad previa después de los 50 años, antecedentes de uso de corticosteroides (5 mg o más durante tres meses o más), antecedentes parentales de fractura de cadera, artritis reumatoide, OP secundaria (por ejemplo, diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo de larga duración, hipogonadismo, menopausia prematura, malabsorción crónica, enfermedad hepática crónica o hiperparatiroidismo), fumador actual o consumo excesivo de alcohol e IMC (10,11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo, realizado en colaboración entre el Servicio de Neumología y el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Los participantes fueron reclutados consecutivamente entre los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para TP y que acudieron derivados a la consulta de Neumología para valoración entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de marzo de 2021. Se clasificaron en dos categorías de acuerdo con su enfermedad pulmonar diagnosticada: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).

El protocolo de estudio se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Se incluyeron, finalmente, 59 pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar terminal: 21 diagnosticados de EPOC y 38 diagnosticados de EPID.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se debe considerar el TP en adultos con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal que cumplan con todos los criterios generales siguientes:

1. Alto riesgo ($> 50\%$) de muerte por enfermedad pulmonar en dos años, si no se realiza TP.
2. Alta probabilidad ($> 80\%$) de sobrevivir al menos 90 días después del TP.
3. Alta probabilidad ($> 80\%$) de sobrevivir cinco años después del TP, desde una perspectiva médica general, si existe una función adecuada del injerto.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes en los que está contraindicado el TP (Anexo 1), además de los pacientes con patologías que pudieran alterar el metabolismo óseo: hiperparatiroidismo primario, mieloma múltiple, tirotoxicosis o terapia con hormona tiroidea, insuficiencia hepática o insuficiencia renal (creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se recogió información clínica de todos los pacientes, la cual incluía datos demográficos en el momento de la valoración, así como exposición actual y pasada a glucocorticoides, consumo de tabaco, régimen farmacológico y factores de riesgo, generalmente aceptados para la OP. Estos datos fueron confirmados por la revisión de su historial médico.

Además, en el momento de la valoración para TP, se les realizó espirometría, test de la marcha de seis minutos, ecocardiografía, cateterismo cardíaco, densitometría ósea y analítica de sangre que incluía vitamina D y marcadores de remodelado óseo.

Las muestras de sangre se extrajeron a primera hora de la mañana tras ayuno nocturno, en tubos con gel separador, y se determinaron en suero los siguientes parámetros: el calcio y el fósforo se determinaron en un autoanalizador AU 5800 (Beckmann Coulter Miami, FL, Estados Unidos); la fosfatasa alcalina ósea (BAP) y el péptido carboxi-terminal del procógeno tipo I (PICP) se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático manual con posterior lectura espectrofotométrica (kit Microvue BAP EIA y kit Microvue PICP EIA, Quidel Corporation, San Diego, CA, Estados Unidos, respectivamente); la osteocalcina se determinó también mediante ensayo inmunoenzimático manual (N-MID Osteocalcina, USA Immunodiagnostic Systems Inc., Estados Unidos); y la vitamina D se determinó en el analizador Architect i1000 SR (Abbott Diagnostics, Estados Unidos).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 26.0.

En primer lugar, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para estudiar la distribución de las variables cuantitativas. En el caso de que siguieran una distribución normal (K-S, $p > 0,05$), se emplearon para su descripción la media y la desviación estándar, y en el caso de que las variables cuantitativas no siguieran una distribución normal (K-S, $p \leq 0,05$), se emplearon para su descripción la mediana y el rango intercuartílico.

Para la comparación entre los dos grupos de los distintos parámetros estudiados se utilizó la prueba t de Student o el test de Welch cuando se trataba de una distribución normal, dependiendo respectivamente de si las varianzas en ambos grupos eran homogéneas o no. El test U-Mann Whitney se empleó cuando alguno de los dos grupos presentaba una distribución no normal.

Para la descripción de las variables cualitativas dicotómicas se emplearon las frecuencias por grupo y para la comparación de dichas variables entre los dos grupos se empleó el test de la Chi-cuadrado.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 59 pacientes, de los cuales 21 formaban parte del grupo diagnosticado de EPOC y 38, del grupo de EPID. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a edad ni sexo. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular y su repercusión, solo se apreció mayor prevalencia de dislipemia (DLP) en el grupo de pacientes con EPOC ($p < 0,05$).

Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en el consumo de tabaco ni en su IMC, antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), ni infarto agudo de miocardio (IAM), según se muestra en la tabla I.

En el grupo de pacientes con EPOC, solo cuatro de ellos no habían recibido tratamiento con corticoides inhalados. De los restantes, 14 habían recibido dosis intermedias, dos pacientes habían recibido dosis altas y uno de ellos, dosis bajas. Respecto a los pacientes EPID, 19 pacientes (50 %) habían recibido tratamiento con dosis de corticoides orales, con probable repercusión ósea (12).

Con respecto a la función pulmonar de nuestros pacientes, se observó un menor volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV1) en pacientes con EPOC que en el grupo con EPID, tanto al valorarla en litros como en porcentaje, respecto a la población de referencia ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias en cuanto a la capacidad vital forzada (FVC), pero el grupo de EPOC presentaba menor cociente FEV1/FVC ($p < 0,01$). En el test de la marcha se observó en el grupo EPID una mayor distancia recorrida ($p < 0,01$). Estos resultados aparecen reflejados en la tabla II.

Analizando los resultados de la DMO en el grupo que tenía EPOC, se obtuvieron resultados normales para T-score en tres pacientes, siete de ellos tenían T-score concordante con OP y once pacientes, concordante con osteopenia. En el grupo con EPID hubo 17 pacientes con T-score normal, tres pacientes con OP y 18 pacientes con osteopenia. También se pudo comprobar que en el grupo EPOC existía mayor prevalencia de OP ($p < 0,05$), así como mayor prevalencia de T-score disminuido (pacientes con osteopenia más pacientes con OP [$p < 0,05$], según se muestra en la figura 1.

Tabla I. Datos descriptivos de variables sociodemográficas y datos clínicos en el grupo con EPOC y en el grupo de pacientes con EPID. Análisis entre los grupos

	z		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
Edad (años)	0,133 (0,200)	0,129 (0,200)	61,9 ± 5,28	60,3 ± 5,84	0,405
Sexo (varón/mujer)			17♂/4♀	26♂/12♀	0,370
IMC (kg/m ²)	0,270 (0,037)*	0,078 (0,200)	27,53 (86,10)	26,16 (4,34)	0,512
Tabaco (sí/no)			20/1	29/9	0,080
HTA (sí/no)			7/14	9/29	0,425
DM (sí/no)			6/15	7/31	0,368
DLP (sí/no)			9/12	6/32	0,022
IAM (sí/no)			3/18	3/35	0,405

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; K-S: Kolmogorov-Smirnov; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IAM: infarto agudo de miocardio. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en **negrita** indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

Tabla II. Datos descriptivos de los principales parámetros espirométricos y distancia caminada en el 6MWT en el grupo EPOC y en el grupo EPID. Análisis entre los grupos

	K-S		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
FEV1 (l)	0,269 (0,039)*	0,089 (0,200)	0,80 (0,69)	1,81 (0,85)	< 0,001
FEV1 (%)	0,239 (0,110)	0,147 (0,152)	34,8 ± 22,3	66,1 ± 16,3	< 0,001
FVC (l)	0,243 (0,097)	0,145 (0,167)	2,65 ± 0,893	2,26 ± 0,79	0,202
FVC (%)	0,274 (0,032)*	0,153 (0,121)	71,50 (28)	65,00 (16)	0,084
FEV1/FVC	0,330 (0,003)*	0,109 (0,200)	34,00 (18)	84 (10)	< 0,001
6MWT (m)	0,185 (0,200)	0,144 (0,175)	295 ± 98,2	403 ± 114	0,001

K-S: Kolmogorov-Smirnov; FEV1: volumen espiratorio forzado el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; 6MWT: test de la marcha de seis minutos. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en **negrita** indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

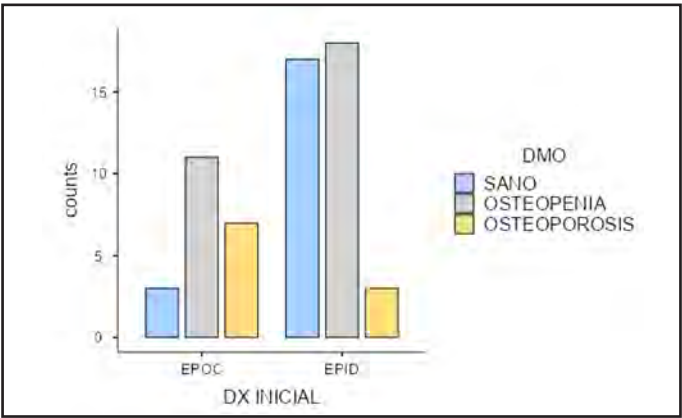


Figura 1. Frecuencia de pacientes con osteoporosis y osteopenia en el grupo con EPOC y en el grupo con EPID.

El T-score fue menor en el grupo EPOC, comparado con el grupo EPID, tanto en el T-score de cadera ($p < 0,01$), como en el T-score total de fémur ($p < 0,01$) y el T-score vertebral L1-L4 ($p < 0,01$). Estos resultados quedan recogidos en la tabla III.

En cuanto al FRAX, se observó un mayor riesgo de fractura mayor osteoporótica en diez años ($p < 0,05$) y de fractura de cadera en diez años ($p < 0,01$) en el grupo de pacientes con EPOC (Fig. 2).

Respecto a los marcadores de remodelado óseo, se encontró mayor concentración de hormona paratiroidea (PTH) ($p < 0,05$) y mayor concentración de osteocalcina ($p < 0,01$) en el grupo

de pacientes con EPOC. También se encontró en este grupo una menor concentración de vitamina D ($p < 0,05$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a BAP, concentración de calcio, de fósforo ni de PICP, según se muestra en la tabla IV.

DISCUSIÓN

La OP y las fracturas por fragilidad se encuentran entre las complicaciones más frecuentes en los pacientes candidatos a TP.

Tabla III. Datos descriptivos (media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico y frecuencias) de los principales parámetros de la densitometría ósea (T-score), del FRAX y de osteopenia, osteoporosis y T-score disminuido en el grupo EPOC y en el grupo EPID. Análisis entre los grupos

	K-S		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
T-score cadera	0,136 (0,200)	0,145 (0,167)	-1,15 ± 1,11	-0,163 ± 1,13	0,002
T-score total fémur	0,151 (0,200)	0,191 (0,015)*	-1,75 (2,5)	-0,00 (1,0)	0,001
T-score vert. L1-L4	0,211 (0,200)	0,181 (0,029)*	-1,95 (1,1)	-1,10 (1,4)	0,002
FRAX FMO (%)	0,178 (0,200)	0,162 (0,076)	4,76 ± 2,42	3,4 ± 1,84	0,019
FRAX cadera (%)	0,247 (0,085)	0,253 (< 0,001)*	1,30 (3,2)	0,40 (0,5)	0,002
Osteopenia (sí/no)			11/10	18/20	0,712
Osteoporosis (sí/no)			7/14	3/35	0,026
T-score disminuido			18/21	21/17	0,018

K-S: Kolmogorov-Smirnov; vert.: vertebral; FRAX: riesgo de fractura en diez años; FMO: fractura mayor osteoporótica. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

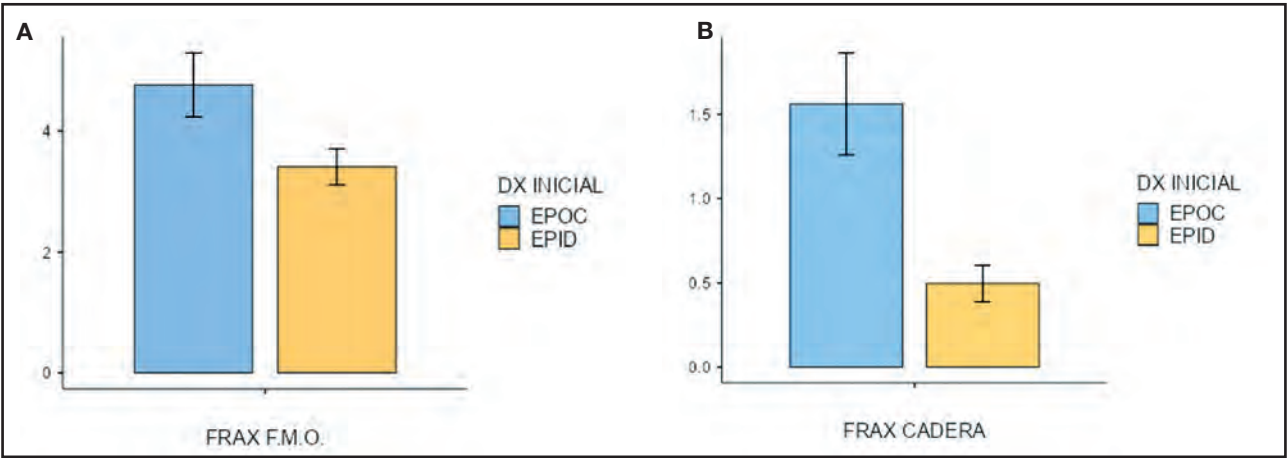


Figura 2. A. Riesgo de fractura en diez años (FRAX) para fractura mayor osteoporótica (F.M.O.) en pacientes con EPOC y con EPID. B. FRAX para fractura de cadera en diez años en pacientes con EPOC y pacientes con EPID.

Tabla IV. Datos descriptivos (media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico) de los parámetros de remodelado óseo en el grupo EPOC y en el grupo EPID. Análisis entre los grupos (t de Student y U de Mann-Whitney)

	K-S		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
PTH (pg/ml)	0,351 (0,001)*	0,151 (0,130)	59,60 (14,9)	45,95 (26,3)	0,038
Calcio (mg/dl)	0,204 (0,200)	0,162 (0,076)	9,47 ± 0,377	9,3 ± 0,387	0,106
Fósforo (mg/dl)	0,124 (0,200)	0,160 (0,084)	3,37 ± 0,485	3,54 ± 0,68	0,270
FAOE (U/l)	0,257 (0,060)	0,226 (0,001)*	23,35 (11,3)	17,70 (10,6)	0,242
Osteocalcina (ng/ml)	0,158 (0,200)	0,085 (0,200)	18,1 ± 12,4	10,9 ± 5,96	0,019
PICP (ng/ml)	0,210 (0,200)	0,137 (0,200)	82,7 ± 43,6	65,4 ± 39,8	0,097
Vitamina D (nmol/l)	0,114 (0,200)	0,151 (0,134)	37,9 ± 18,7	55,1 ± 36,8	0,030

K-S: Kolmogorov-Smirnov; PTH: hormona paratiroidea; FAOE: fosfatasa alcalina ósea específica; PICP: propéptido C-terminal del protocágeno tipo I. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

La prevalencia de la OP entre los candidatos en espera de TP se ha estimado previamente entre el 35 % y el 61 % (13,14). Entre nuestros pacientes, un 66 % padecía OP u osteopenia. Hay que destacar también que un 85,7 % de los pacientes con EPOC presentaban disminución del T-score.

En nuestro estudio, el T-score fue menor en el grupo de pacientes con EPOC, al compararlo con el grupo con EPID, tanto para el T-score de cadera como para el T-score total de fémur y para el T-score vertebral L1-L4.

En otros estudios también se ha apreciado que el grupo de pacientes con EPOC presentaba menor DMO, menor concentración de vitamina D y mayor riesgo de fracturas que la población sana (15,16).

También se han comparado los pacientes con EPID sin tratamiento previo con corticoides con la población sana, observando que los primeros tenían menor DMO (17). Asimismo, Amany y cols. (18) hallaron disminución de la DMO tanto en los pacientes EPOC como EPID, la cual se incrementaba si habían recibido tratamiento con corticoides.

A pesar de que se ha insistido mucho en la importancia de la realización de DXA en los pacientes con enfermedad pulmonar terminal, existe un porcentaje muy reducido de los mismos a los que se les realiza esta exploración complementaria (19) y la bibliografía aportada con respecto a la comparación entre la DMO de los pacientes con EPOC y EPID es bastante escasa.

En nuestro estudio también se observó en el grupo EPOC mayor riesgo de fractura mayor osteoporótica y de fractura de cadera en diez años ($p < 0,01$). En este sentido, en algunos estudios se ha señalado la relevancia del FRAX en pacientes con EPOC, así como su posible importancia para valorar suplementación con vitamina D en algunos pacientes (20,21). Sin embargo, Ogura-Tomomatsu y cols. (22) no encontraron asociación entre

los valores de la DMO, el FRAX y las fracturas vertebrales en pacientes con EPOC.

Además, aunque las fracturas óseas se asocian con un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad (3), no se ha encontrado bibliografía referente al FRAX en pacientes con EPID.

La afectación ósea que padecen los pacientes del grupo EPOC parece tener poca relación con el tratamiento con corticoterapia inhalada, ya que solo dos pacientes recibían dosis elevadas, que son las únicas con efectos potenciales sistémicos, según la bibliografía actual (23). Sin embargo, en los pacientes con EPID, un 50 % de los mismos recibían corticoterapia oral a dosis que podrían influir en la DMO y en el FRAX (24).

Además, existe bibliografía en la que se ha asociado la concentración de PTH con la severidad de los pacientes afectados de EPOC (25). En nuestro estudio, el grupo de pacientes con EPOC tuvo mayor concentración de PTH, posiblemente asociado a las concentraciones más bajas de vitamina D observadas.

En este sentido, varios estudios han demostrado que las personas con enfermedad pulmonar tienen deficiencia de vitamina D (26,27-29), la cual provoca disminución del calcio en sangre e hiperparatiroidismo secundario, que puede inducir OP, y que su adecuada suplementación reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas (30).

El déficit de vitamina D observado está influido por múltiples factores, como la alteración de la síntesis cutánea de vitamina D por la edad y los efectos tóxicos del tabaco, la escasa exposición a la luz solar debido a la movilidad restringida, el aumento del catabolismo de la vitamina D por los glucocorticoides, su secuestro en los adipocitos, la absorción intestinal reducida y la activación hepática y renal deficiente de los precursores de la vitamina D (31,32), además de un aumento en su catabolismo, relacionado con la inflamación (27).

El hecho de que el déficit de vitamina D sea más acusado en los pacientes con EPOC hace que se recomiende un seguimiento atento de la concentración de vitamina D en estos pacientes. Actualmente, se recomienda que todos los pacientes hospitalizados debido a exacerbaciones sean evaluados para detectar una deficiencia de vitamina D, que habrá de seguirse de suplementación, si fuera necesario, ya que dicha suplementación ha demostrado disminuir los episodios de exacerbación y, por tanto, de hospitalización (33). Nuestros resultados apoyan más si cabe esta recomendación. Un 33 % de los pacientes EPOC incluidos recibían suplementación en el momento de la valoración para TP.

Hasta ahora se ha estudiado poco sobre el papel que desempeña la osteocalcina en la enfermedad pulmonar, pero existe algún estudio en el que se ha encontrado disminuida en los pacientes con EPOC respecto a los pacientes sanos (34). En nuestro estudio, los niveles de osteocalcina en EPID eran inferiores a los que presentaban los pacientes con EPOC, por lo que parece lógico el planteamiento de estudios relacionados con la concentración de osteocalcina en pacientes con EPID.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo han contribuido a un mejor conocimiento de la fisiología ósea y la patogenia de las enfermedades metabólicas óseas y pueden aportar información adicional y complementaria a la suministrada por la DMO en el estudio de estos pacientes, siendo útiles para valorar las posibilidades terapéuticas y controlar su eficacia.

Sin embargo, nuestro estudio presenta algunas limitaciones, ya que se trata de un estudio retrospectivo con un número limitado de pacientes. Además, en relación a los resultados referidos a la comparación entre pacientes con EPOC y pacientes con EPID en cuanto a DMO, FRAX y vitamina D y respecto a los marcadores de remodelado óseo, no existe mucha bibliografía para su comparación. Por ello, resulta necesario llevar a cabo un estudio longitudinal con mayor número de pacientes para mejorar y ampliar conocimientos en nuestra propia línea de trabajo.

CONCLUSIÓN

Dos terceras partes de los pacientes con enfermedad pulmonar terminal presentaron osteopenia u OP. Se debe incidir en la importancia del estudio óseo en los pacientes pretrasplante pulmonar para optimizar tanto el diagnóstico como la intervención terapéutica.

Los pacientes con EPOC presentaron mayor prevalencia de OP y un mayor FRAX que el grupo con EPID.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo pueden aportar información complementaria a la suministrada por la DMO y pueden ser útiles para valorar las posibilidades terapéuticas y controlar su eficacia.

La suplementación con vitamina D puede estar indicada en pacientes EPOC, especialmente en aquellos con FRAX elevado.

Anexo I. Criterios de exclusión de trasplante pulmonar (TP) (contraindicaciones absolutas)

Un solo criterio de los siguientes contraindica de forma absoluta el TP:

- 1. Antecedente reciente de malignidad. Un intervalo libre de enfermedad de dos años combinado con un bajo riesgo previsto de recurrencia después del TP puede ser razonable en algunos casos. Sin embargo, un intervalo libre de enfermedad de cinco años es lo más prudente en la mayoría de los casos.
- 2. Disfunción significativa intratable de otro órgano principal (como corazón, hígado, riñón o cerebro), a menos que se pueda realizar un trasplante combinado de órganos.
- 3. Enfermedad aterosclerótica no corregida con isquemia o disfunción del órgano terminal o enfermedad de las arterias coronarias no susceptible de revascularización.
- 4. Inestabilidad aguda, incluidos sepsis, infarto de miocardio o insuficiencia hepática.
- 5. Diátesis hemorrágica incorregible.
- 6. Infección crónica con microbios altamente virulentos y/o resistentes que están mal controlados antes del TP.
- 7. Evidencia de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
- 8. Deformidad significativa de la pared torácica o de la columna que previsiblemente cause una restricción severa después del TP.
- 9. Obesidad de clase II o III (índice de masa corporal [IMC] > 35,0 kg/m²).
- 10. Ausencia de un sistema de apoyo social adecuado o confiable.
- 11. Estado funcional muy limitado con escaso potencial de rehabilitación.
- 12. Abuso o dependencia de sustancias (como alcohol, tabaco, marihuana u otras sustancias ilícitas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res 2011;26(11):2762-9. DOI: 10.1002/jbmr.499

2. Garner P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 1996;11(10):1531-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650111021

3. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Seibaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health-re-

lated quality of life in postmenopausal women. BMC Musculoskelet Disord 2002;3:1-6. DOI: 10.1186/1471-2474-3-11

4. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. Osteoporos Int 2003;14(8):617-30. DOI: 10.1007/s00198-003-1426-z

5. Bin LG, Xie XB, Peng LK, Liu L, Song L, Dai HL. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. Biomed Res Int 2015;2015:413169.

6. Early C, Stuckey L, Tischer S. Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanisms and available treatment options. Osteoporos Int 2016;27(4):1425-40. DOI: 10.1007/s00198-015-3367-8

7. Qu Z, Yang F, Hong J, Wang W, Yan S. Parathyroid hormone and bone mineral density: a Mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):dgaa579.
8. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J* 2015;8(1):59-65. DOI: 10.2174/1874306401408010059
9. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12(11):1761-8. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.11.1761
10. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(11):1793-9. DOI: 10.1359/jbmr.090511
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(12):989-95. DOI: 10.1007/s001980170006
12. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom* 2017;20(3):360-7. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.06.022
13. Caffarelli C, Tomai Pitinca MD, Alessandri M, Cameli P, Bargagli E, Bennett D, et al. Timing of osteoporotic vertebral fractures in lung and heart transplantation: a longitudinal study. *J Clin Med* 2020;9(9):2941. DOI: 10.3390/jcm9092941
14. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Domínguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019;14(1):85-102. DOI: 10.1007/s11739-018-1874-2
15. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, Nascimento OA, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(4):687-97. DOI: 10.1007/s00198-019-05235-9
16. Hirai T. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Calcium* 2016;26(10):1393-8.
17. Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, Kubo T, Oguma T, Hamada S, et al. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109(9):1181-7. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.014
18. Todary A, Elwy MA, Manal Mahmoud Othman NS. Comparison of bone density of femoral neck and spine in interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2008;35(3):258-66.
19. Arenas-De Larriva MS, Vaquero-Barrios JM, Redel-Montero J, Santos-Luna F. Bone mineral density in lung transplant candidates. *Transplant Proc* 2010;42(8):3208-10. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.058
20. Anar C, Yavuz MY, Güldaval F, Varol Y, Kalenci D. Assessment of osteoporosis using the FRAX method and the importance of vitamin D levels in COPD patients. *Multidiscip Respir Med* 2018;13(1):1-8. DOI: 10.1186/s40248-017-0116-1
21. Kochetova E. FRAX program as a method of assessing the risk of osteoporotic fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. En: *European Respiratory Society Annual Congress*; 2012.
22. Ogura-Tomomatsu H, Asano K, Tomomatsu K, Miyata J, Ohmori N, Kodama M, et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2012;9(4):332-7. DOI: 10.3109/15412555.2012.667850
23. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA; 2021.
24. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom* 2017;20(3):360-7. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.06.022
25. Park JH, Park HK, Jung H, Lee SS, Koo HK. Parathyroid hormone as a novel biomarker for chronic obstructive pulmonary disease: Korean national health and nutrition examination survey. *PLoS One* 2015;10(9):1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0138482
26. Gao Y, Zhao Q, Qiu X, Zhuang Y, Yu M, Dai J, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Aging (Albany NY)* 2020;12(5):4371-8. DOI: 10.18632/aging.102890
27. Mathysen C, Ramírez GG, Bouillon R, Janssens W. Vit D supplementation in respiratory diseases evidence from RCTs. *Pol Arch Intern Med* 2017;127(11):775-84.
28. Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J* 2018;12(2):382-97. DOI: 10.1111/crj.12588
29. Cheng M, Tang L, Huang D, Wang ZCJ. Vitamin D deficiency in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(6):1049-55.
30. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2014;50(5):179-84. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.023
31. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, Nascimento OA, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(4):687-97. DOI: 10.1007/s00198-019-05235-9
32. Janssens W, Mathieu C, Boonen S, Decramer M. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. A vicious circle. 1.ª ed. Vol. 86. *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc.; 2011. pp. 379-99. DOI: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00017-4
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *GOLD*; 2021. pp. 1-164.
34. Buyukkaplan US, Akkaya A, Yildiz M, Bircan A, Aksoy Dogan A, Ozturk O. Mineral status of COPD patients under long-term inhaled corticosteroid therapy. *J Prosthodont* 2008;17(6):462-7. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2008.00334.x



Trabajo Original

Valoración nutricional

A nomogram combining prognostic nutritional index and platelet lymphocyte ratio predicts postoperative pulmonary infection following D2 radical gastrectomy for gastric cancer

Un nomograma que combina el índice nutricional pronóstico y el cociente plaquetario linfocitario predice la infección pulmonar postoperatoria tras la gastrectomía radical D2 por cáncer gástrico

Xinghao Ma¹, Xiumin Lu², Xiaoyang Jiang¹, Jiajia Wang¹, Tingting Wang¹, Li Zhang¹

¹Department of Clinical Nutrition; ²Department of Gastrointestinal Surgery. Lu'an Hospital. Anhui Medical University. Lu'an, Anhui Province. People's Republic of China

Abstract

Introduction: the prognostic nutritional index (PNI) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) have been found to correlate with outcomes following radical gastrectomy for gastric cancer (GC).

Objectives: to construct a nomogram combining PNI and PLR for individually forecasting the risk of postoperative pulmonary infection (POI) following D2 radical gastrectomy for GC.

Methods: retrospectively, clinical data was gathered from 404 patients treated with D2 radical gastrectomy for GC. The study used multivariate logistic regression analysis to screen independent risk factors for POI after surgery. Subsequently, a nomogram was developed based on the above factors to forecast the POI probability accurately.

Results: the multivariate logistic regression analysis identified age, PNI, PLR, CA199 level, ASA score, and ICU treatment as independent risk variables for POI following D2 radical gastrectomy ($p < 0.001$ or 0.05). The nomogram's area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for predicting the risk of POI was 0.736 (95 % confidence interval (CI) = 0.678-0.794). The nomogram was internally validated using the bootstrap approach, involving repeated sampling 1000 times. The result yielded a concordance index (c-index) of 0.707 (95 % CI = 0.705-0.709). The calibration curves demonstrated an excellent concordance between the predicted values of the nomogram and the observed values. The nomogram's clinical value was shown to be high using decision analysis curves.

Conclusions: a nomogram combining PNI and PLR is a dependable tool for forecasting the probability of POI following D2 radical gastrectomy for GC.

Keywords:

Gastric cancer. Prognostic nutritional index. Platelet lymphocyte ratio. Pulmonary infection. Nomogram.

Received: 10/12/2023 • Accepted: 28/01/2024

Author's contributions: conception and design by Xinghao Ma. Collection and analysis of data by Xiumin Lu, Xiaoyang Jiang and Li Zhang. Drafting of the manuscript by Xinghao Ma and Xiumin Lu. Proofreading of the manuscript by Xinghao Ma, Tingting Wang and Jiajia Wang. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements: the author thanks the Department of Gastrointestinal Surgery, Lu'an Hospital, Anhui Medical University for supporting the data collection for this study.

Funding: this study was funded by the Research Fund of Anhui Medical University (2022xkj239).

Ethics approval: this research was conducted in line with the Helsinki Declaration. The Ethics Committee of the Lu'an Hospital, Anhui Medical University, gave its clearance for the conduct of this study. The subjects' written, fully informed consent was acquired.

Data availability: the corresponding author will provide the datasets derived from the current study upon reasonable request.

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Ma X, Lu X, Jiang X, Wang J, Wang T, Zhang L. A nomogram combining prognostic nutritional index and platelet lymphocyte ratio predicts postoperative pulmonary infection following D2 radical gastrectomy for gastric cancer. *Nutr Hosp* 2024;41(3):602-611
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05079>

Correspondence:

Xinghao Ma. Department of Clinical Nutrition. Lu'an Hospital. Anhui Medical University. Lu'an 237005, Anhui Province. People's Republic of China
e-mail: 271307026@qq.com

Resumen

Introducción: se ha observado que el índice nutricional pronóstico (INP) y el cociente plaquetas/linfocitos (PLR) se correlacionan con los resultados tras la gastrectomía radical por cáncer gástrico (CG).

Objetivos: diseñar un nomograma que combine el INP y la RPL para predecir individualmente el riesgo de infección pulmonar postoperatoria (POI) tras una gastrectomía radical D2 por CG.

Métodos: de forma retrospectiva, se recopilaron datos clínicos de 404 pacientes tratados con gastrectomía radical D2 por CG. El estudio utilizó un análisis de regresión logística multivariante para detectar factores de riesgo independientes de IOP tras la cirugía. Posteriormente, se desarrolló un nomograma basado en los factores mencionados para pronosticar con precisión la probabilidad de POI.

Resultados: el análisis de regresión logística multivariante identificó la edad, el INP, el PLR, el nivel de CA199, la puntuación ASA y el tratamiento en la UCI como variables de riesgo independientes para el POI tras la gastrectomía radical D2 ($p < 0,001$ o $0,05$). El área bajo la curva ROC (característica operativa del receptor) AUC del nomograma para predecir el riesgo de POI fue de 0,736 (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 0,678-0,794). El nomograma se validó internamente mediante el método *bootstrap*, que consiste en repetir el muestreo 1000 veces. El resultado fue un índice de concordancia (índice c) de 0,707 (IC del 95 % = 0,705-0,709). Las curvas de calibración demostraron una excelente concordancia entre los valores predichos del nomograma y los valores observados. El valor clínico del nomograma se demostró elevado mediante curvas de análisis de decisión.

Conclusiones: un nomograma que combina INP y PLR es una herramienta fiable para predecir la probabilidad de POI tras gastrectomía radical D2 por CG.

Palabras clave:

Cáncer gástrico. Índice pronóstico nutricional. Cociente linfocito-plaquetario. Infección pulmonar. Nomograma.

INTRODUCTION

In 2020, gastric cancer (GC) had more than one million new cases and caused around 769,000 deaths worldwide. It ranked fifth in regards to new cases and fourth in regards to causing mortality among all types of cancer (1). In China, GC is the third leading cause of cancer-related deaths (2). The definitive and possibly curative treatment for GC without distant metastases is radical stomach resection combined with regional lymphadenectomy. In eastern Asia, the D2 radical gastrectomy is the established method for treating curable GC (3). Although the prognosis of patients after radical gastrectomy has improved considerably with advances in operative technology and perioperative care, postoperative complications, including postoperative pulmonary infections (POIs), continue to be clinically significant events, particularly within aged patients or those with poorer immune status (4,5). The postoperative complications have been illustrated to be linked to elevated medical expenses, prolonged stays in hospitals, and raised mortality during the perioperative period (6,7). Furthermore, there is an increasing amount of data indicating that postoperative infectious complications, such as POI, impact the overall survival of GC patients (8-11). Hence, it is crucial to elucidate the risk factors linked to the development of POI to identify high-risk patients and provide early, specific medicinal interventions to decrease the occurrence of POI and improve postoperative clinical results.

Previous studies have examined the predictive significance of various nutritional and inflammation-related indicators derived from blood tests, involving the controlling nutritional status (CONUT) score (12), prognostic nutritional index (PNI) (13), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (14), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and others (15,16), for postoperative complications and long-term survival in GC. However, the existing preoperative predictive investigations have mainly concentrated on individual nutritional or inflammatory indicators, with a limited number of researches exploring the combined predictive value of both nutritional and inflammatory markers concerning postoperative complications for GC patients. Furthermore,

as far as we know, no study currently focuses on creating a nomogram that combines nutritional and inflammation-related markers to accurately forecast the individual risk of POI after radical gastrectomy for GC.

This study examines the relationship between preoperative nutrition, inflammation-related biomarkers, and postoperative POI in individuals who undergo D2 radical gastrectomy for GC. Further, we developed a nomogram that combines the PNI and PLR as an intuitive and easy-to-use tool for clinicians to accurately assess the likelihood of POI after D2 radical gastrectomy. This nomogram may assist clinicians in tailoring treatment approaches to enhance patient outcomes.

METHODS

PATIENTS

This study comprised 404 patients with GC who had D2 radical gastrectomy at the Department of Gastrointestinal Surgery, Lu'an Hospital, Anhui Medical University, between January 2019 and December 2021. Each of the individuals matched the essential inclusion standards: 1) Patients who were diagnosed with GC through a biopsy before surgery and deemed appropriate for D2 radical resection based on a thorough preoperative assessment; 2) Patients who underwent D2 radical resection; 3) Patients with complete medical and pathological information; 4) Patients who received no neoadjuvant therapy; 5) Patients with tumours other than GC were excluded from this study. Each patient had a whole or partial gastrectomy, accompanied by D2 lymph node dissections, according to the tumour's position and size. The surgical management of GC was performed following the Japanese recommendations for treating this condition.

The study was authorised by the Lu'an Hospital Ethics Committee of Anhui Medical University, complying with the principles of the Declaration of Helsinki. Simultaneously, before conducting the study, each patient provided fully informed written permission.

DATA COLLECTION

This study examined clinicopathological variables like baseline demographics, preoperative lab tests, intra-operative factors, and pathological tumour characteristics (according to the American Joint Committee on Cancer TNM staging system 8th edition). The serum albumin (ALB) level, total cholesterol, and blood cell counts, namely neutrophils, platelets, and lymphocytes, were obtained from the medical records before therapy. This study analysed preoperative indicators of nutrition and inflammation, including the prognosis nutritional index (PNI), controlling nutritional status (CONUT) score, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). The NLR and PLR were determined by dividing the number of neutrophils and platelets by the number of lymphocytes (17). The PNI was derived using the formula: $(10 \times \text{albumin level [g/dL]}) + (0.005 \times \text{lymphocyte count [number/mm}^3\text{]})$ (18). The CONUT score was estimated following the approach described in table I (19). The primary measure evaluated was the occurrence of post-operative pulmonary infection (POI) during 30 days after the surgical procedure. The diagnosis of POI was established based on the criteria put forward by the United States Centres for Disease Control and Prevention (20). The researchers in this study meticulously reviewed each patient's medical records to validate the POI diagnosis.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were conducted using SPSS version 26.0 and R version 4.3.0. The appropriate cutoff values for PNI, CONUT score, PLR, and NLR were identified using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The categorical data are represented as the number of instances (%) and analysed using either the Chi-square or Fisher's exact test. Quantitative variables were measured as the median with the interquartile range and were compared using either the student's t-test or the Mann-Whitney U-test. The binary logistic regression model included Variables with a significance level of $p < 0.05$ obtained from univariate analysis. A nomogram was created to estimate the probability

of occurrence of a specific result. The nomogram's predictive capability was evaluated by computing the concordance index (C-index) and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). A calibration chart was created to conduct concordance testing, comparing expected and actual values. Finally, decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the practical value of the nomogram in a clinical setting. A p -value less than 0.05 indicates a statistically significant difference.

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

Table I displays the clinical and pathological features of the 404 patients. Of the total, 294 individuals (72.8 %) were male, while 110 individuals (27.2 %) were female. The median age of the individuals was 68.0 years, with a range of 39.0 to 88.0 years. Among the 404 instances, hypertension was present in 129 patients (31.9 %), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 19 patients (4.7 %), and diabetes mellitus in 40 patients (9.9 %). Two hundred twenty-two patients, 55.0 % of the sample, had laparoscopically assisted gastrectomy. One hundred four people, accounting for 25.7 % of the 404 participants, were diagnosed with pulmonary infection based on the diagnostic criteria.

THE CORRELATION OF PNI AND PLR WITH CLINICOPATHOLOGIC VARIABLES

The optimal cutoff values for the PNI and PLR in predicting POI were determined to be 48.55 and 142.89, respectively, by the maximum Youden index (Fig. 1A-B). The CONUT score had a cutoff value 2.50, while the NLR had a cutoff value of 2.515, as seen in figure 1C-D. Among the 404 patients, 172 (42.6 %) patients had a PNI $\leq$ 48.55, while 198 (49.0 %) patients had a PLR $\leq$ 142.89. On the other hand, 232 patients (57.4 %) had a PNI $>$ 48.55, and 206 patients (51.0 %)

Table I. Computing of CONUT score

Variables	Levels of malnutrition			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
Albumin, g/dL	≥ 3.5	$3.0 \leq \text{ALB} < 3.5$	$2.5 \leq \text{ALB} < 3.0$	< 2.5
Score	0	2	4	6
Total lymphocyte count, mg/mL	≥ 1600	$1200 \leq \text{TLC} < 1600$	$800 \leq \text{ALB} < 1200$	< 800
Score	0	1	2	3
Total cholesterol, mg/dL	≥ 180	$140 \leq \text{TC} < 180$	$100 \leq \text{TC} < 140$	< 100
Score	0	1	2	3
Total score	0-1	2-4	5-8	9-12

had a PLR > 142.89. The PNI ≤ 48.55 group and the PNI > 48.55 group exhibited significant differences in age, BMI, COPD, haemoglobin, albumin, CA199, maximal tumour diameter, *p*T stage, *p*N stage, *p* TNM stage, vascular infiltration, neural infiltration, and postoperative pulmonary infection, as indicated in table II. The PLR ≤ 142.89 group and the PLR > 142.89 group showed significant differences in BMI, diabetes, haemoglobin, albumin, maximal tumour diameter, *p*T stage, *p* TNM stage, and postoperative pulmonary infection.

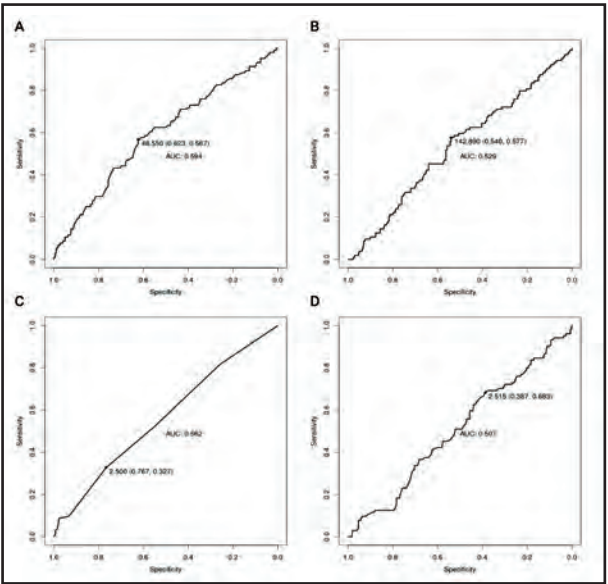


Figure 1. ROC curve analysis of PNI, PLR, CONUT score and NLR for predicting POI (A. PNI; B. PLR; C. CONUT score; D. NLR).

UNIVARIATE AND MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS

The univariate logistic analysis demonstrated substantial correlations between many covariates and the incidence of POI following D2 radical gastrectomy for GC. These variables include age, hypertension, diabetes, haemoglobin levels, albumin levels, PNI, PLR, CA199 levels, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, operation time, and postoperative intensive care unit (ICU) treatment ($p < 0.001$ or 0.05). Additional multivariate logistic regression analyses revealed that age, PNI, PLR, CA199 levels, ASA score, and postoperative ICU treatment were determined to be independent risk variables for POI after D2 radical gastrectomy for GC ($p < 0.001$ or 0.05) (Table III).

CONSTRUCTING VALIDATING THE NOMOGRAM

We used the outcomes of logistic regression analysis to develop an intuitive and effective nomogram for evaluating the probability of POI after D2 radical gastrectomy for GC (Fig. 2). The area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity of the nomogram were 0.736 (95 % CI = 0.678-0.794), 61.7 %, and 76.2 %, respectively (Fig. 3A). The internal validation was conducted using the Bootstrap approach, which included doing self-help repeated sampling 1000 times. The c-index was determined to be 0.707 (95 % CI = 0.705-0.709). The calibration curve demonstrated a strong agreement between the nomogram's estimation of the risk of POI following D2 radical gastrectomy for GC and the actual observed risk (Fig. 3B).

Table II. Correlation of patient characteristics with PNI and PLR

Characteristics	Total (<i>n</i> = 404)	PNI			PLR		
		< 48.55 (<i>n</i> = 172)	≥ 48.55 (<i>n</i> = 232)	<i>p</i> -value	< 142.8 (<i>n</i> = 198)	≥ 142.89 (<i>n</i> = 206)	<i>p</i> -value
Age, years*	68.0 (63.0-74.0)	71.0 (66.0-75.0)	67.0 (60.0-72.0)	< 0.001	68.0 (62.0-73.0)	69.0 (64.0-75.0)	0.334
Male sex	294 (72.8)	124 (72.1)	170 (73.3)	0.792	150 (75.8)	144 (69.9)	0.186
Smoking	68 (16.8)	34 (19.8)	34 (14.7)	0.174	37 (18.7)	31 (15.0)	0.329
Drinking	64 (15.8)	28 (16.3)	36 (15.5)	0.836	38 (19.2)	26 (12.6)	0.071
BMI*	21.8 (19.5-24.1)	21.1 (19.0-23.7)	22.2 (19.9-24.2)	0.003	22.2 (20.0-24.2)	21.3 (19.2-23.8)	0.018
Hypertension	129 (31.9)	55 (32.0)	74 (31.9)	0.986	72 (36.4)	57 (27.7)	0.061
COPD	19 (4.7)	13 (7.6)	6 (2.6)	0.020	7 (3.5)	12 (5.8)	0.277
Diabetes	40 (9.9)	16 (9.3)	24 (10.3)	0.729	29 (14.6)	11 (5.3)	0.002
Prior abdominal surgery	61 (15.1)	30 (17.4)	31 (13.4)	0.257	28 (14.1)	33 (16.0)	0.598

(Continues on next page)

Table II (cont.). Correlation of patient characteristics with PNI and PLR

Characteristics	Total (n = 404)	PNI			PLR		
		< 48.55 (n = 172)	≥ 48.55 (n = 232)	p-value	< 142.8 (n = 198)	≥ 142.89 (n = 206)	p-value
Hemoglobin, g/L*	122.0 (97.3-135.8)	102.0 (83.0-120.0)	132.0 (118.0-141.0)	< 0.001	129.0 (113.0-138.3)	112.5 (86.8-133.0)	< 0.001
Albumin, g/L*	41.8 (38.0-45.3)	37.4 (34.8-40.0)	44.9 (42.3-46.7)	< 0.001	42.3 (39.0-45.7)	41.4 (37.2-44.9)	0.010
CEA, ng/mL < 5 > 5	307 (76.6) 94 (23.4)	129 (75.9) 41 (24.1)	178 (77.1) 53 (22.9)	0.784	155 (78.7) 42 (21.3)	152 (74.5) 52 (25.5)	0.324
CA125, U/mL < 35 > 35	392 (97.8) 9 (2.2)	164 (96.5) 6 (3.5)	228 (98.7) 3 (1.3)	0.136	195 (99.0) 2 (1.0)	197 (96.6) 7 (3.4)	0.102
CA199, U/mL < 37 > 37	346 (86.3) 55 (13.7)	140 (82.4) 30 (17.6)	206 (89.2) 25 (10.8)	0.050	173 (87.8) 24 (12.2)	173 (84.8) 31 (15.2)	0.381
Tumor location Upper Middle Lower	183 (45.3) 89 (22.0) 132 (32.7)	74 (43.0) 36 (20.9) 62 (36.0)	109 (47.0) 53 (22.8) 70 (30.2)	0.461	97 (49.0) 42 (21.2) 59 (29.8)	86 (41.7) 47 (22.8) 73 (35.4)	0.322
Maximum tumour diameter, cm < 4 > 4	204 (50.5) 200 (49.5)	71 (41.3) 101 (58.7)	133 (57.3) 99 (42.7)	0.001	119 (60.1) 79 (39.9)	85 (41.3) 121 (58.7)	< 0.001
p T stage T1 + T2 T3 + T4	127 (31.4) 277 (68.6)	37 (21.5) 135 (78.5)	90 (38.8) 142 (61.2)	< 0.001	76 (38.4) 122 (61.6)	51 (24.8) 155 (75.2)	0.003
p N stage N0 N1 + N2 + N3	168 (41.6) 236 (58.4)	60 (34.9) 112 (65.1)	108 (46.6) 124 (53.4)	0.019	88 (44.4) 110 (55.6)	80 (38.8) 126 (61.2)	0.253
p TNM stage I II III	108 (26.7) 103 (25.5) 193 (47.8)	29 (16.9) 49 (28.5) 94 (54.7)	79 (34.1) 54 (23.3) 99 (42.7)	0.001	65 (32.8) 45 (22.7) 88 (44.4)	43 (20.9) 58 (28.2) 105 (51.0)	0.024
Tumor differentiation Well Moderate Poor	42 (10.4) 69 (17.1) 293 (72.5)	12 (7.0) 26 (15.1) 134 (77.9)	30 (12.9) 43 (18.5) 159 (68.5)	0.073	23 (11.6) 33 (16.7) 142 (71.7)	19 (9.2) 36 (17.5) 151 (73.3)	0.730
Vascular infiltration	184 (45.5)	93 (54.1)	91 (39.2)	0.003	81 (40.9)	103 (50.0)	0.067
Neural infiltration	190 (47.0)	91 (52.9)	99 (42.7)	0.042	85 (42.9)	105 (51.0)	0.105
Pulmonary infection	104 (25.7)	59 (34.3)	45 (19.4)	0.001	60 (30.3)	44 (1.4)	0.040

*Values are median (interquartile range). ASA: American society of anesthesiology; BMI: body mass index; CA199: carbohydrate antigen 199; CA125: carbohydrate antigen 125; CEA: carcinoembryonic antigen; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; PNI: prognostic nutritional index.

Table III. Univariate and multivariate logistic regression analysis of POI risk factors

Characteristics	UV OR (95 % CI)	UV <i>p</i> -value	MV OR (95 % CI)	MV <i>p</i> -value*
Age, > 71.5 years	2.766 (1.749-4.374)	< 0.001	1.796 (1.067-3.024)	0.028
Gender, male vs female	1.249 (0.746-2.091)	0.397		
Smoking	0.954 (0.523-1.740)	0.878		
Drinking	1.052 (0.574-1.928)	0.870		
Hypertension	2.074 (1.306-3.292)	0.002	NS	0.744
COPD	1.352 (0.500-3.653)	0.552		
Diabetes	2.353 (1.202-4.606)	0.012	NS	0.606
Prior abdominal surgery	1.504 (0.835-2.709)	0.174		
BMI, < 18.5 kg/m ²	1.347 (0.724-2.507)	0.347		
Hemoglobin, < 110/120 g/L	1.655 (1.055-2.595)	0.028	NS	0.624
Albumin, < 35 g/L	2.206 (1.154-4.217)	0.017	NS	0.933
PNI, > 48.55	0.461 (0.293-0.725)	0.001	0.529 (0.313-0.893)	0.017
CONUT score, > 2.5	1.596 (0.978-2.603)	0.061		
PLR, > 142.89	0.625 (0.398-0.980)	0.041	0.489 (0.290-0.822)	0.007
NLR, > 2.515	0.737 (0.459-1.184)	0.207		
CEA, > 5 ng/mL	1.456 (0.873-2.428)	0.150		
CA125, > 35 U/mL	0.365 (0.045-2.955)	0.345		
CA199, > 37 U/mL	1.869 (1.023-3.417)	0.042	2.005 (1.025-3.924)	0.042
<i>Tumor location</i>				
Middle vs upper	0.845 (0.469-1.521)	0.574		
Lower vs upper	0.949 (0.570-1.579)	0.840		
<i>ASA score</i>				
2 vs 1	4.714 (2.635-8.436)	< 0.001	3.391 (1.789-6.426)	< 0.001
3 vs 1	14.371 (2.918-70.779)	0.001	6.949 (1.284-37.615)	0.024
Surgical approach, open vs laparoscopy	1.178 (0.754-1.843)	0.472		
Type of resection, total vs subtotal	1.002 (0.627-1.602)	0.992		
Multi-visceral resection	0.792 (0.389-1.610)	0.519		
Operation time, > 261 min	1.731 (1.105-2.713)	0.017	NS	0.062
Intraoperative blood loss, > 325 ml	1.637 (0.880-3.047)	0.120		
Perioperative blood transfusion	1.394 (0.855-2.273)	0.182		
Postoperative ICU treatment	12.417 (2.592-59.472)	0.002	6.588 (1.199-36.198)	0.030
Maximum tumor diameter, > 4 cm	1.082 (0.692-1.690)	0.730		
<i>p</i> T stage, T3 + T4 vs T1 + T2	1.043 (0.644-1.689)	0.865		
<i>p</i> N stage, N1 + N2 + N3 vs N0	1.484 (0.933-2.360)	0.095		

(Continues on next page)

Table III (cont.). Univariate and multivariate logistic regression analysis of POI risk factors

Characteristics	UV OR (95 % CI)	UV <i>p</i> -value	MV OR (95 % CI)	MV <i>p</i> -value*
<i>p</i> TNM stage				
II vs I	1.120 (0.601-2.088)	0.720		
III vs I	1.133 (0.657-1.953)	0.654		
Tumor differentiation				
Moderate vs well	2.118 (0.765-5.859)	0.148		
Poor vs well	2.254 (0.915-5.552)	0.077		
Vascular infiltration	0.883 (0.564-1.385)	0.589		
Neural infiltration	0.734 (0.467-1.152)	0.179		

*Variables found to be significant at $p < 0.05$ in the univariate analysis were entered into the multivariate logistic regression analysis. ASA: American society of anesthesiology; BMI: body mass index; CA199: carbohydrate antigen 199; CA125: carbohydrate antigen 125; CEA: carcinoembryonic antigen; CONUT: controlling nutritional status; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; MV: multivariable; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; NS: not significant; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; PNI: prognostic nutritional index; UV: univariate; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

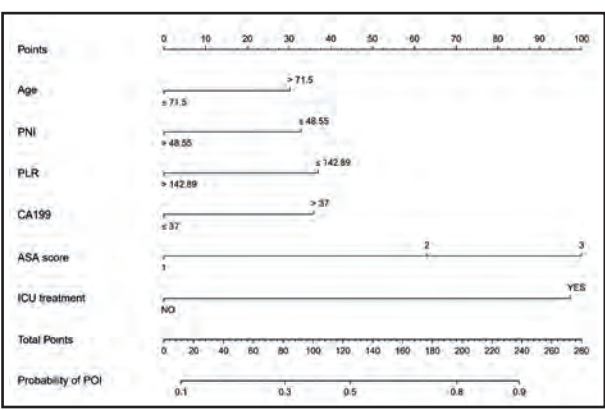


Figure 2. The nomogram for predicting POI (ASA: American Society of Anesthesiology; CA199: carbohydrate antigen 199; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; PNI: prognostic nutritional index).

DECISION CURVE ANALYSIS

The nomogram's clinical value was evaluated using a decision curve (Fig. 4). The DCA indicated that the nomogram has a significant positive net effect and is clinically valuable for accurately predicting the occurrence of POI following D2 radical gastrectomy for GC.

DISCUSSION

Gastrectomy is the primary and most effective therapy for curing GC. Nevertheless, radical resection for GC is intricate and time-consuming, posing a significant risk of infection after surgery. The incidence of POI after radical gastrectomy exhibits significant variation across different nations and regions. This retrospective study analyzed 404 GC patients who had D2

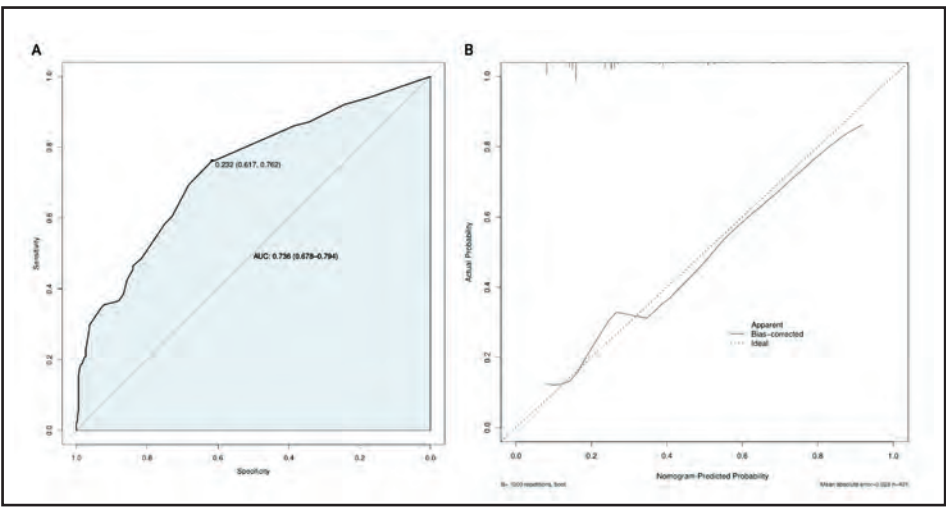


Figure 3. The ROC curve and the calibration curve of the nomogram (A. The ROC curve; B. The calibration curve).

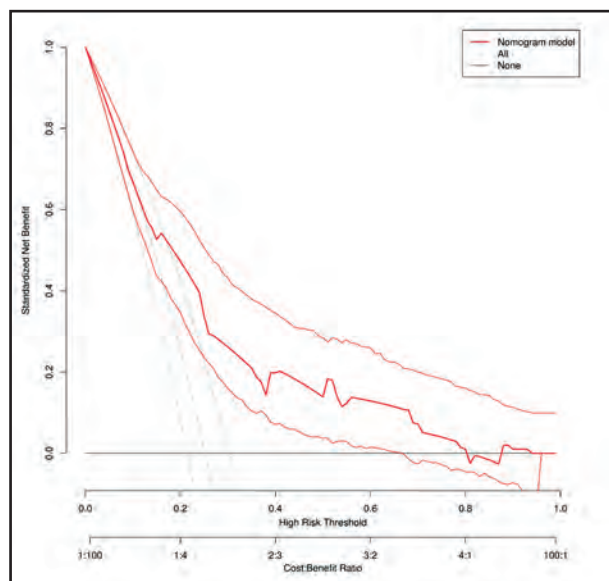


Figure 4.

The DCA curve of the nomogram.

radical gastrectomy. The study found that the incidence of POI was 25.7 %, which was significantly higher compared to the rates of 12.8 % (9) and 14.7 % (21) reported in earlier studies. Possible explanations for this divergence might be attributed to variations in the diagnostic criteria for POI, heterogeneity in the features of the research cohorts, and disparities in surgical procedures. Postoperative infection carries a substantial economic cost for patients and hampers their recovery. Hence, it is crucial to determine the risk factors and promptly adopt measures to minimise the likelihood of such infections (7,22). Several recent studies have shown a strong correlation between the patient's nutritional state and levels of inflammation with the occurrence of postoperative infection in various illnesses. The need to evaluate nutrition and inflammation in cancer patients is widely acknowledged (22-24). Recently, several studies have examined the risk variables associated with POI after radical gastrectomy (25,26). However, these studies have not sufficiently included all relevant risk factor variables, and few studies considered preoperative nutritional and inflammation-related variables in patients. Consequently, these studies provide restricted guidance for clinical practice.

In this work, we create a nomogram that combines the PNI and PLR to accurately predict the probability of POI after D2 radical gastrectomy for GC. This work represents the first endeavour to integrate patients' nutritional and inflammatory-related indicators to individually predict the likelihood of POI after D2 radical gastrectomy for GC. The findings of our study suggest that Age, PNI, PLR, CA199 level, ASA score, and ICU treatment were identified as separate risk factors for POI. In addition, we developed a nomogram incorporating independent risk variables obtained from multivariate analysis, which effectively predicts the probability of POI. The nomogram mod-

el exhibited a significant level of discrimination, as shown by its C-index of 0.707. The calibration curves for predicting the probability of POI demonstrated a strong agreement between the anticipated values from the nomogram and the observed values. Hence, our nomogram may serve as an intuitive tool for determining the probability of POI after D2 radical gastrectomy for GC and for implementing preventive medical measures to mitigate the occurrence of POI and improve patients' clinical outcomes.

A rising percentage of clinicians are beginning to recognise the significance of nutrition for patients diagnosed with GC. Hence, it is crucial to assess the nutritional condition of individuals diagnosed with GC precisely. Among various clinical factors, the patient's nutritional status stands out as a modifiable factor, unlike age, tumor status, and comorbidities, which are essentially unchangeable. Hence, to enhance a patient's postoperative outcome, it is crucial to focus on modifiable risk factors that may be partly or completely changed. Timely recognition and intervention for patients who suffer from malnutrition or are at high nutritional risk is essential for the efficient treatment of tumor patients during the perioperative period. Several nutritional risk screening/assessment methods are accessible, such as the Nutritional Risk Screen 2002, the Malnutrition Universal Screening Tool, the Subjective Global Assessment, and the Patient-generated Subjective Global Assessment. Nevertheless, such methods often need to be more convenient and susceptible to subjective influences, resulting in less precise outcomes (27). The PNI is a quantitative nutritional assessment tool that may be readily determined by measuring the serum ALB level and the peripheral blood lymphocyte count. Serum ALB, a hepatically synthesised protein, is crucial in transporting substances and regulating plasma osmolality. Additionally, Serum ALB concentration serves as an indicator of the body's nutritional status (28). Peripheral blood lymphocytes play a crucial role in the elimination and programmed cell death of tumour cells, thereby serving as a critical component of the body's immunological defence against cancer. A reduced lymphocyte count indicates a decline in the body's immunological activity against tumours (29). Xi et al. (22) demonstrated using PNI in predicting postoperative infection following radical surgery for GC. Their study revealed that a PNI value below 45 was a significant risk variable for infection following radical surgery for GC. Xiao et al. (30) found that infection is an essential complication after gastrectomy, and a PNI value of less than 43.9 is an independent risk factor for infection after stage II/III radical gastric resection. This study determined that a PNI value of 48.55 is the optimal cutoff value for predicting the occurrence of POI following D2 radical gastrectomy. Furthermore, a multivariate analysis demonstrated that a PNI value below 48.55 is an independent risk factor for POI.

Neutrophils, lymphocytes, and platelets are easily accessible via standard blood count tests and have essential functions in reducing inflammation, responding to infections, and maintaining proper blood coagulation (31). The PLR, derived from the combined platelet and lymphocyte counts, is a reliable indicator of systemic inflammation and immunological function (32).

Consequently, a lower PLR score indicates the presence of both systemic inflammation and weakened immune response. Mounting data suggests that a widespread inflammatory response may have a significant impact on the initiation and advancement of cancer. While several studies have established PLR as a prognostic indicator for various solid tumours (16,33), acute ischemic stroke, and acute renal damage (34,35), there is less data about its possible correlation with POI after radical gastrectomy for GC. This study found a strong correlation between preoperative PLR and POI. Multivariate analysis showed that the preoperative $PLR \leq 142.89$ is an independent risk factor for POI. The specific mechanism by which preoperative PLR affects POI in individuals with GC is likely intricate yet not fully understood. A diminished PLR indicates a reduction in the total lymphocyte count and an elevation in platelet count. A reduced total lymphocyte count indicates compromised cell-mediated immunity and malnutrition in the body. In contrast, an elevated platelet count indicates inflammation and a predisposition to blood clotting (36). A diminished lymphocyte-mediated antibacterial immune response may reduce the lymphocyte-mediated antibacterial cellular immunological response, hence facilitating bacterial invasion and proliferation (14,37). The platelet count is acknowledged as an indicator of a widespread inflammatory reaction and the possibility of tiny blood vessel clotting. The prevalence of inflammatory cytokine cascades, such as those associated with tumour necrosis factor- α and interleukin (IL)-1, IL-6, and IL-8, is enhanced by systemic inflammatory responses, including a low PLR. These immune modulators can potentially influence the activity and regulation of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes, and antigen-presenting cells (38-40). Eventually, the interaction between these intricate elements raises infectious complications following surgery.

An advantage of our research is that the nomograms were constructed using PNI and PLR indicators derived from standard laboratory tests of plasma albumin, platelet, and lymphocyte counts. These procedures are often used in clinical practice. Nevertheless, there are some limitations to this research. Initially, as this is a single-centre retrospective study, it was impossible to exclude some potential biases completely. Furthermore, this study did not collect data to analyse the nutritional supplements provided to patients after their surgery. The outcomes of this research need to offer more proof regarding the effect of postoperative nutritional supplementation and oral diet on POI. Ultimately, this research did not have external validation, and it is necessary to confirm the predictive effectiveness of this nomogram model in other populations. Therefore, we will conduct multicenter research, including a broader population, to further validate our findings.

CONCLUSION

In conclusion, our research concluded that age, PNI, PLR, CA199, ASA score, and postoperative ICU treatment were identified as independent risk factors for POI following radical gas-

trectomy for GC. Furthermore, the nomogram combining PNI and PLR may aid in precisely predicting the probability of POI following radical gastrectomy for GC, assisting clinicians in developing individualised treatment plans.

REFERENCES

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;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N and Chen WQ. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:783-91. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* 2023;26:1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8
4. Shibata C, Ogawa H, Nakano T, Koyama K, Yamamoto K, Nagao M, et al. Influence of age on postoperative complications especially pneumonia after gastrectomy for gastric cancer. *BMC Surg* 2019;19:106. DOI: 10.1186/s12893-019-0573-x
5. Kiuchi J, Komatsu S, Ichikawa D, Kosuga T, Okamoto K, Konishi H, et al. Putative risk factors for postoperative pneumonia which affects poor prognosis in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2016;21:920-6. DOI: 10.1007/s10147-016-0987-8
6. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J and Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995;10:671-8. DOI: 10.1007/BF02602761
7. Thompson DA, Makary MA, Dorman T and Pronovost PJ. Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann Surg* 2006;243:547-52. DOI: 10.1097/01.sla.0000207097.38963.3b
8. Tu RH, Lin JX, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, et al. Prognostic significance of postoperative pneumonia after curative resection for patients with gastric cancer. *Cancer Med* 2017;6:2757-65. DOI: 10.1002/cam4.1163
9. Suzuki S, Kanaji S, Matsuda Y, Yamamoto M, Hasegawa H, Yamashita K, et al. Long-term impact of postoperative pneumonia after curative gastrectomy for elderly gastric cancer patients. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2:72-8. DOI: 10.1002/ags3.12037
10. Kanda M, Ito S, Mochizuki Y, Teramoto H, Ishigure K, Murai T, et al. Multi-institutional analysis of the prognostic significance of postoperative complications after curative resection for gastric cancer. *Cancer Med* 2019;8:5194-201. DOI: 10.1002/cam4.2439
11. Li QG, Li P, Tang D, Chen J and Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19:4060-5. DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4060
12. Sun F, Zhang C, Liu Z, Ai S, Guan W and Liu S. Controlling Nutritional Status (CONUT) score as a predictive marker for short-term complications following gastrectomy of gastric cancer: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2021;21:107. DOI: 10.1186/s12876-021-01682-z
13. Lee JY, Kim HI, Kim YN, Hong JH, Alshomimi S, An JY, et al. Clinical Significance of the Prognostic Nutritional Index for Predicting Short- and Long-Term Surgical Outcomes After Gastrectomy: A Retrospective Analysis of 7781 Gastric Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3539. DOI: 10.1097/MD.0000000000003539
14. Inaoka K, Kanda M, Uda H, Tanaka Y, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:2519-26. DOI: 10.3748/wjg.v23.i14.2519
15. Kwak JS, Kim SG, Lee SE, Choi WJ, Yoon DS, Choi IS, et al. The role of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative major complications following total gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Treat Res* 2022;103:153-9. DOI: 10.4174/ast.2022.103.3.153
16. Gulmez S, Senger A, Uzun O, Ozduman O, Ofluoglu C, Subasi I, et al. Comparative Analysis of Preoperative Ratio Based Markers in Predicting Postoperative Infectious Complications After Gastrectomy. *Pol Przegl Chir* 2022;95:1-5. DOI: 10.5604/01.3001.0015.9662

17. Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer. *Chin J Cancer* 2016;35:57. DOI: 10.1186/s40880-016-0122-2
18. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H and Ezaki T. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* 2010;40:440-3. DOI: 10.1007/s00595-009-4065-y
19. Ignacio de Ulibarri J, Gonzalez-Madrono A, de Villar NG, Gonzalez P, Gonzalez B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005;20:38-45. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
20. Horan TC, Andrus M and Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
21. Meng Y, Zhao P and Yong R. Modified Frailty Index Independently Predicts Postoperative Pulmonary Infection in Elderly Patients Undergoing Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:9117-26. DOI: 10.2147/CMAR.S336023
22. Xi X, Yang MX, Wang XY and Shen DJ. Predictive value of prognostic nutritional index on infection after radical gastrectomy: a retrospective study. *J Gastrointest Oncol* 2022;13:569-80. DOI: 10.21037/jgo-22-192
23. Bora Makal G and Yildirim O. Are the C-reactive protein/albumin ratio (CAR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) novel inflammatory biomarkers in the early diagnosis of postoperative complications after laparoscopic sleeve gastrectomy? *Obes Res Clin Pract* 2020;14:467-72. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.07.003
24. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelmy 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
25. Xiao H, Zhou H, Liu K, Liao X, Yan S, Yin B, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for predicting post-operative pulmonary infection in gastric cancer patients following radical gastrectomy. *Sci Rep* 2019;9:14587. DOI: 10.1038/s41598-019-51227-4
26. Cho H, Tsuchida K, Iwasaki K and Maezawa Y. Risk factors of post-operative pneumonia in elderly patients with gastric cancer: a retrospective cohort study. *Jpn J Clin Oncol* 2021;51:1044-50. DOI: 10.1093/jco/hyab032
27. Xiao Q, Li X, Duan B, Li X, Liu S, Xu B, et al. Clinical significance of controlling nutritional status score (CONUT) in evaluating outcome of postoperative patients with gastric cancer. *Sci Rep* 2022;12:93. DOI: 10.1038/s41598-021-04128-4
28. Arroyo V, Garcia-Martinez R and Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:396-407. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.012
29. Zhang H, Tao Y, Wang Z and Lu J. Evaluation of nutritional status and prognostic impact assessed by the prognostic nutritional index in children with chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16713. DOI: 10.1097/MD.00000000000016713
30. Xiao Y, Wei G, Ma M, Liu D, Chen P, Quan H, et al. Association among prognostic nutritional index, post-operative infection and prognosis of stage II/III gastric cancer patients following radical gastrectomy. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:1449-56. DOI: 10.1038/s41430-022-01120-7
31. Mungan I, Dicle CB, Bektas S, Sari S, Yamanyar S, Cavus M, et al. Correction to: Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? *Mil Med Res* 2020;7:12. DOI: 10.1186/s40779-020-00242-y
32. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH and Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22:4363-70. DOI: 10.1245/s10434-015-4518-z
33. Mungan I, Dicle CB, Bektas S, Sari S, Yamanyar S, Cavus M, et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? *Mil Med Res* 2020;7:9. DOI: 10.1186/s40779-020-00234-y
34. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, Zheng MH, Shi HY, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2017;21:238. DOI: 10.1186/s13054-017-1821-z
35. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol* 2020;11:525621. DOI: 10.3389/fneur.2020.525621
36. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e101119. DOI: 10.1371/journal.pone.0101119
37. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, et al. Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3125. DOI: 10.1097/MD.0000000000003125
38. Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S and Yamamoto M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:607-12. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.003
39. Kubota T, Hiki N, Nunobe S, Kumagai K, Aikou S, Watanabe R, et al. Significance of the inflammation-based Glasgow prognostic score for short- and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:2037-44. DOI: 10.1007/s11605-012-2036-x
40. Horn F, Henze C and Heidrich K. Interleukin-6 signal transduction and lymphocyte function. *Immunobiology* 2000;202:151-67. DOI: 10.1016/S0171-2985(00)80061-3



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Determinación de la infradeclaración de la ingesta de energía por el método de Goldberg y Black en la cohorte FACSA. Estudio piloto

Determination of the underreporting of energy intake by the Goldberg and Black method in the FACSA cohort. A pilot study

Claudia Muñoz-Yáñez¹, Cinthia Amalí Molina-Flores², Janeth Oliva Guangorena-Gómez¹

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez del Estado de Durango. Gómez Palacio, Durango. México. ²Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Coahuila. Torréon, Coahuila. México

Resumen

Introducción: el método de Goldberg y Black se utiliza para estimar la infradeclaración dietética en los estudios epidemiológicos de consumo de alimentos. Este método se basa en la comparación de la ingesta de energía autodeclarada por los sujetos con la estimación de su gasto energético total.

Objetivo: evaluar la infradeclaración y sobredeclaración a nivel individual y grupal en estudiantes de Ciencias de la salud.

Material y métodos: el estudio fue transversal y prospectivo; los participantes registraron el consumo de alimentos por medio de dos registros dietéticos, uno de fin de semana y otro de entre semana. Previamente se les solicitó la firma de una carta de consentimiento informado y después se les aplicó el cuestionario de actividad física (IPAQ). También se les pesó y midió, luego se estimó la tasa metabólica basal (BMR), posteriormente se calculó la relación de la ingesta declarada (EI)/BMR y, por último, se eligieron los puntos de corte para determinar quiénes eran infradeclaradores, sobredeclaradores y declaradores plausibles.

Resultados: se encontró un 14,81 % de infradeclaración a nivel individual y un 44,44 % a nivel grupal. Los sujetos con mayor IMC y los que realizaban actividad física intensa son los que mayor infradeclaración reportan y, a nivel grupal, los sujetos que realizan actividad física moderada e intensa también fueron infradeclaradores.

Conclusiones: es crucial llevar a cabo esta metodología para verificar los resultados de la evaluación dietética ya que la infradeclaración afecta a la estimación de la ingesta de nutrientes y puede alterar las asociaciones entre dieta y enfermedades en los estudios epidemiológicos.

Palabras clave:

Registro dietético.
Infradeclaración. Tasa metabólica basal. Actividad física.

Abstract

Introduction: the Goldberg and Black method estimates dietary underreporting in epidemiological food consumption studies. This method compares the self-reported energy intake of the subjects with the estimate of their total energy expenditure.

Objective: to evaluate underreporting and overreporting at individual and group levels in Health Sciences students.

Material and methods: the study was cross-sectional and prospective; the participants recorded their food consumption through two dietary records, one on the weekend and the other on the weekdays. They previously answered to sign an informed consent letter, after which the physical activity questionnaire (IPAQ) they were also weighed and measured, and then the basal metabolic rate (BMR) was estimated. It calculated later the declared intake (EI)/BMR ratio, and finally, the cut-off points to determine under-declarers, over declarators and plausible declarators.

Results: we found 14.81 % underreporting at the individual level and 44.44 % at the group level. The subjects with a higher BMI and those who performed strenuous physical activity were the ones who underreported the most. The subjects underreported performed moderate and severe physical activity at the group level.

Conclusions: it is crucial to carry out this methodology to verify the results of dietary evaluation since underreporting affects the estimation of nutrient intake and can alter the associations between diet and diseases in epidemiological studies.

Keywords:

Dietary records.
Underreporting. Basal metabolic rate. Physical activity.

Recibido: 17/06/2023 • Aceptado: 24/03/2024

Financiación: este estudio fue parcialmente financiado por el Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Durango. COCYTED.

Conflicto de interés: los autores no declaran tener conflictos de intereses.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Muñoz-Yáñez C, Molina-Flores CA, Guangorena-Gómez JO. Determinación de la infradeclaración de la ingesta de energía por el método de Goldberg y Black en la cohorte FACSA. Estudio piloto. Nutr Hosp 2024;41(3):612-618
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04822>

Correspondencia:

Janeth Oliva Guangorena Gómez. Departamento de Investigación. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez del Estado de Durango. Sexto Ugalde y Palmas I, s/n, Col. Revolución. 35050 Gómez Palacio, Durango. México
e-mail: janethguangorenagomez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la ingesta alimentaria no es fácil debido a que no existe un método ideal y los distintos métodos de evaluación pueden conducir a obtener resultados diferentes en los sujetos (1). Dicha estimación de la ingesta de nutrientes y alimentos se puede realizar mediante diferentes tipos de cuestionarios. A nivel familiar se utilizan las encuestas familiares y a nivel individual registros dietéticos, cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) y recordatorios de 24 horas. La selección del método adecuado debe tener en cuenta el nivel de la evaluación en función de la población a estudiar, ya sean individuos o grupos (2).

Uno de los métodos que aportan validez y precisión es el registro o diario dietético siguiendo procedimientos adecuados y considerando un número suficiente de días. Es una evaluación abierta en la que el sujeto registra los alimentos y bebidas que consume durante todo el día y puede ser de dos hasta siete días de la semana; cuando es de dos días, uno es de fin semana y otro entre semana; según sea el objetivo del estudio, se le pide al sujeto que registre detalladamente la información sobre cómo se preparan los alimentos, cuáles son los ingredientes de los menús combinados y también las marcas comerciales de los productos (3).

Una de las ventajas del registro dietético es su precisión, ya que la información que recopila es cuantitativa sobre los alimentos consumidos durante la etapa de registro. Debido a la calidad de los datos dietéticos, se considera el estándar de oro de los métodos de registro dietético y frecuentemente se utiliza como referencia en los estudios de validación que utilizan otros métodos menos complicados y costosos como el CFCA (4). El método elegido también puede influir en el comportamiento alimentario de los encuestados, simplificando el registro de la ingesta de alimentos, ya que algunos de ellos pueden tener problemas para registrar las cantidades consumidas y los alimentos (5). Otra ventaja de este método de recogida alimentaria es que se evita el problema de omisión de alimentos por falta de memoria, ya que cada alimento o bebida se registra al momento de su consumo (6).

Cabe recalcar que cuando se evalúa la exposición, la cual es importante en la evaluación del riesgo, en lo que se refiere a la ingesta dietética se necesitan datos confiables y precisos de los alimentos (7). Por esto es necesaria la identificación de los informes erróneos de alimentos incluidos de los sujetos que declaran menos y los sujetos que declaran de más. Con respecto a lo anterior, uno de los trascendentales orígenes del error en la estimación de la dieta es la información incorrecta, que incluye tanto la infradeclaración como la sobredeclaración de la ingesta de los alimentos (8).

La infradeclaración puede deberse a que los sujetos no comen (consumen menos mientras registran los alimentos) o a que no registran todo lo que consumen; algunos estudios han revelado que las mujeres y los sujetos de la tercera edad son más proclives a declarar una ingesta energética insuficiente (9). Sin embargo, estas relaciones son inconsistentes y es necesaria

una mayor investigación en muestras específicas de la población que hayan identificado infradeclaraciones en todos los niveles de necesidades energéticas. Otra característica identificada es el peso; los informes de baja ingesta de energía se han asociado a un índice de masa corporal (IMC) alto. El estatus socioeconómico y la educación son características menos predecibles en los declarantes de baja ingesta energética; sin embargo, en otros estudios, la infradeclaración se relaciona con el bajo nivel de alfabetización (10).

El sesgo de informar la ingesta de energía (EI) en relación con el gasto de energía es un problema bien conocido de las encuestas dietéticas (11,12). El gasto de energía está determinado principalmente por la tasa metabólica basal (BMR) y el nivel de actividad física, y puede medirse con buena precisión mediante el método del agua doblemente marcada (DLW); pero este procedimiento es costoso y los métodos de encuesta dietética existentes adecuados para su uso en muestras grandes no miden la EI con precisión (12).

Por otro lado, se puede usar una comparación de la EI informada con BMR estimado (EI: BMR) para calcular el grado de infradeclaración o sobredeclaración de la EI. Tales comparaciones han demostrado que la mayoría de las encuestas dietéticas subestiman la EI habitual; sin embargo, se dispone de poca información sobre la sobreestimación de la EI (13).

El método de corte de Goldberg informa la ingesta como relación de la tasa metabólica basal (BMR) y utilizando este índice (EI:BMR) en comparación con el gasto energético esperado como comprobación de validez de un sesgo negativo en la ingesta energética. La ecuación de Goldberg supone los intervalos de confianza (puntos de corte) que valoran si la ingesta alimenticia media notificada es plausible como medida válida de la ingesta alimentaria, incluso si el azar ha producido un conjunto de datos con proporción de ingesta baja o alta; esta ecuación se basa en que, si el peso corporal es constante, el gasto energético debe ser proporcional a la ingesta de energía (EI) (9). La sensibilidad de los puntos de corte de Goldberg mejoró cuando los sujetos se clasificaron por niveles de actividad física bajos, medios y altos, y se aplicaron diferentes niveles de actividad física y puntos de corte a cada nivel (10). La tasa metabólica basal o BMR para el cálculo del punto de corte de Goldberg puede estimarse a partir de ecuaciones predictivas determinadas para el sexo y la edad, como las ecuaciones de Schofield (14).

En resumen, el método toma en cuenta los errores asociados al número de sujetos que se están estudiando y la longitud de la evaluación dietética, es decir, el número de evaluaciones que hagamos —2, 3, 4, etc.— a lo largo de un mismo estudio. Tiene también en cuenta las variaciones de la ingesta de alimentos y, por lo que se refiere al gasto energético, se toma en cuenta el gasto metabólico basal estimado a través de las ecuaciones de la Organización Mundial de la Salud de Schofield o de Henry; también se evalúa la actividad física, que es parte del gasto energético. La ingesta de energía reportada, se expresa como un múltiplo de la media de la tasa metabólica basal estimada, denominada BMR, con ecuaciones y se compara con la media asumida del gasto energético de la población estudiada.

Por todo lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar la infradeclaración y la sobredeclaración de la ingesta de energía a nivel individual y grupal, y su relación con factores como el sexo, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el nivel de actividad física en alumnos de la cohorte FACSA.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio, que fue de tipo transversal, prospectivo y piloto, participaron 54 sujetos de ambos sexos que pertenecen a las licenciaturas de Medicina y Nutrición de la Facultad de Ciencias de la Salud (FACSA) de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Todos los alumnos firmaron previamente la carta de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina y Nutrición FAMEN con número de registro CEI-FAMEN-17.

Los criterios de inclusión fueron entre 18 y 29 años, y estar matriculado en el cuarto semestre de 2023A. Se excluyó a las embarazadas. Los criterios de eliminación fueron los cuestionarios y registros dietéticos incompletos.

ELABORACIÓN DE REGISTROS DIETÉTICOS

Se llevaron a cabo registros dietéticos autoadministrados por parte de los participantes. Estos miden la ingesta actual del participante por medio de la anotación de las bebidas y alimentos que ingieren a lo largo de un periodo de tiempo determinado. Se recabó el registró un día de fin semana y un día de entre semana. Se realizó un registro alimentario por estimación de peso; en este, la persona encuestada anota en el formulario cada uno de las bebidas y alimentos ingeridos durante todo el día y la hora en que se consumieron. En esta ocasión, las cantidades se estimaron por apreciación mediante el empleo de medidas caseras (vasos, cucharas, platos, etc.). Posteriormente, esta información se registró en el software Evalfinut 2.0, que realiza el cálculo dietético de los gramos de alimentos consumidos en términos de ingesta calórica, macronutrientes y micronutrientes declarados; cabe recalcar que el participante realizó una descripción detallada de la ingesta dietética. Esta investigación hizo posible la correcta asignación y codificación del peso de los alimentos. La información que se obtuvo se estructuró en horarios de comidas, lo que ayudó a calcular la distribución de la energía y los nutrientes en los diferentes momentos del día. También se aplicó mediante el editor de textos en línea “Google forms” el cuestionario de actividad física IPAQ validado y, previamente, un nutriólogo pesó a los participantes por medio de una balanza marca OMRON HBF-514C. Además, obtuvo la talla por medio de un estadiómetro marca SECA, para estos dos parámetros introducirlos al software Evalfinut 2.0 que se mencionó anteriormente con el objetivo de evaluar los patrones dietéticos de la cohorte FACSA.

EVALUACIÓN DE LAS DECLARACIONES ERRÓNEAS

Para identificar la información errónea tanto intencional como no intencional, que comprende la notificación insuficiente y excesiva, problemas bien conocidos de la evaluación de la dieta, se utilizó el protocolo de información errónea de la EFSA (15), que se basa en el método de Goldberg y Black, los cuales establecieron puntos de corte para categorizar los registros dietéticos o recordatorios de 24 horas en informes de energía plausibles, insuficientes o excesivos (16).

Este método se basa en que, si el peso corporal es estable, entonces el gasto energético es igual a la ingesta de energía. Para este método se deben tener en cuenta: el sexo, la edad, el peso, la altura, la ingesta de energía reportada, el nivel de actividad física y la tasa metabólica basal.

ESTIMACIÓN DE LA TASA METABÓLICA BASAL (BMR)

Existen ecuaciones de Schofield para estudiar el gasto energético de un sujeto basándose únicamente en el peso, en función del sexo y la edad, pero no las realizamos en este estudio. Coexisten ecuaciones más precisas en las que se puede estimar la ingesta energética basal no solo utilizando el peso sino el peso y la estatura en cm de los individuos de los mismos grupos señalados, divididos por sexo. Por lo tanto, para obtener la tasa metabólica basal se tomaron el peso y la talla previamente medidos de los participantes para, posteriormente, realizar ecuaciones de Schofield para hombres y mujeres de entre 18 y 29 años (Tabla I).

Tabla I. Ecuación de Schofield de acuerdo con el sexo y la edad para obtener la BMR (kcal/día)

Sexo edad (años)	Tasa metabólica basal
Hombres	
18-29	15,0 x peso en kg - 10 x estatura en m + 706
Mujeres	
18-29	13,6 x peso en kg + 283 x estatura en m + 98

kg: kilogramos; m: metros; BMR: tasa metabólica basal.

ASIGNACIÓN DEL NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se determinó por medio de la versión corta del cuestionario internacional de actividad física IPAQ (17) ya que no fue posible tomar datos de actividad física por métodos más objetivos, como pueden ser los medidores de frecuencia cardia-

ca o los contadores de pasos o acelerómetros, aunque es preferible utilizar estos últimos por su mayor objetividad comparados con el cuestionario IPAQ (Tabla II). Sin embargo, esta asignación de niveles de actividad física mejora la sensibilidad del método de puntos de corte de Goldberg según Black y cols. (15).

Tabla I. Categorías de nivel de actividad física

Niveles asignados de PAL		
Ligera	Moderada	Severa
1,4	1,6	1,8

PAL: nivel de actividad física.

ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE

La metodología para estimar los límites de la infradeclaración y la sobredeclaración se basa en las siguientes ecuaciones, en donde la fracción de energía de la ingesta energética reportada en relación con el gasto energético basal es superior a lo que se denomina "nivel de actividad física", multiplicado por un exponencial del número e, en el que aparecen los valores de desviación típica para la población estudiada. En cuanto a la ingesta energética, por el número de participantes contenidos en cada grupo definido, se utilizan las desviaciones estándar con un valor de menos 2 para la desviación estándar mínima, que correspondería al 95 % del límite inferior de confianza de la distribución de la ingesta energética de la población, y la desviación típica máxima, más 2 desviaciones estándar, para el límite superior de confianza de la ingesta energética. Todo valor situado entre menos 2 y más 2 desviaciones estándar se considera un valor fiable, mientras que los valores por debajo de menos 2 desviaciones estándar o superiores a 2 desviaciones estándar se consideran valores de infra o de sobredeclaración, respectivamente (Fig. 1).

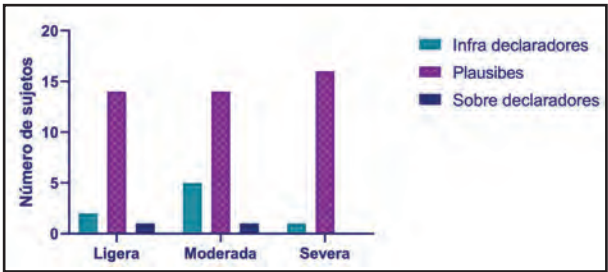


Figura 1.

Relación entre el nivel de actividad de física y los infradeclaradores, plausibles y sobre declaradores a nivel individual. χ^2 y prueba exacta de Fisher. Los sujetos activos tienden a ser infradeclaradores a nivel individual, sin embargo, la diferencia no es significativa.

Las siguientes ecuaciones son las que se utilizaron para obtener los puntos de corte para la valoración de las ingestas erróneas a nivel individual:

$$\text{Punto de corte bajo} = \text{Elrep: BMRest} > \text{PAL} \times \exp \left[\frac{SDMin \times \frac{s/100}{\sqrt{n}}}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\text{Punto de corte alto} = \text{Elrep: BMRest} > \text{PAL} \times \exp \left[\frac{SDMax \times \frac{s/100}{\sqrt{n}}}{\sqrt{n}} \right]$$

Siendo S = coeficiente de variación (se utilizó el valor de la constante 23,7) y PAL = nivel de actividad física (se utilizaron los valores de 1,4, 1,6 y 1,8). Los resultados obtenidos se manifiestan en la tabla III.

Los participantes por debajo del punto de corte inferior son los considerados infradeclaradores, quienes están dentro de los intervalos de confianza de la distribución de la ingesta energética y quienes sobrepasan los intervalos de confianza se consideran sobredeclaradores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se estimó la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables cuantitativas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y,

Tabla III. Puntos de corte determinados para cada categoría de actividad física a nivel individual y grupal

		PAL	Punto de corte inferior	Punto de corte superior
Individual	Ligera	1,4	0,870	2,240
	Moderada	1,6	0,995	2,569
	Severa	1,8	1,119	2,890
Grupal	Ligera	1,4	1,24	1,56
	Moderada	1,6	1,43	1,77
	Severa	1,8	1,60	2,01

PAL: nivel de actividad física.

según el comportamiento de las variables, se realizó el análisis de discrepancia de grupos por medio de la prueba de la *t* de Student, la U de Mann-Whitney, el ANOVA o la prueba de Kruskal Wallis, según la distribución de las variables; las variables nominales o categóricas se analizaron por medio de frecuencias y porcentajes; se utilizaron los programas estadísticos STATA versión 16.0 y Graph Prism 9.5.1.

RESULTADOS

En este estudio se encontró un 14,81 % (8) de infradeclaración a nivel individual. Los sujetos que tienden a infradeclarar son los que tienen mayor índice de masa corporal (IMC) (Tabla IV). En cuanto al sexo, no se encontró diferencia en la infradeclaración, aunque las mujeres fueron las que más infradeclararon: 6 (18,18 %) frente a 2 (9,52 %) (Tabla V). Se observó una mayor frecuencia de infradeclaración a nivel grupal —24 (44,44 %)— y menos declaradores plausibles: 14 (25,93 %). Sin embargo, igual que a nivel individual, los infradeclaradores tenían un mayor índice de masa corporal (IMC) (Tabla VI). A ni-

vel individual, en el nivel de actividad física, los sujetos con actividad moderada fueron los que más infradeclararon ($p = 0,40$). En cuanto a la infradeclaración a nivel grupal, los sujetos con actividad física moderada son los que más infradeclararon y los plausibles y sobredeclaradores representan al grupo que realiza una actividad física ligera, pero las diferencias no son significativas ($p = 0,108$).

DISCUSIÓN

La información del consumo de alimentos se ve afectada por la características personales de los participantes, el índice de masa corporal, el sexo, el nivel educativo, la conciencia de salud, la dieta y el grado de obesidad (18); los sujetos obesos son más propensos a subnotificar que los pacientes con normopeso y sobrepeso; un estudio reciente realizado en Inglaterra a oficiales de policía encontró que el predictor más fuerte del subregistro de la EI fue el índice de masa corporal (IMC); cuando se comparó a los participantes con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ con los que tenían un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, estos tenían mayores probabilidades de ser cla-

Tabla IV. Relación entre infradeclaración, plausibilidad y sobredeclaración a nivel individual en cuanto a ingesta de energía, IMC, peso, talla y edad

Frecuencia	Infradeclaradores 8 (14,81 %)	Plausibles 44 (81,48 %)	Sobredeclaradores 2 (3,70 %)
Eirep (kcal)	1447 ± 452 kcal	2490 ± 594 kcal	3745 ± 313 kcal*
IMC (kg/m ²)	27,3 (22-32,5)	22,75 (21-26,45)	17,15 (15,61-18,7)*
Peso (kg)	73,3 (57,75-87,8)	66,3 (55,45-75,95)	47,45 (42-52,9)*
Talla (m)	1,64 (1,61-1,68)	1,63 (1,60-1,75)	1,66 (1,65-1,68)
Edad (años)	20 (19,5-20,5)	20 (19-20,5)	20 (20-20)

Eirep: ingesta de energía reportada; kcal: kilocalorías; ±: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; kg/m²: kilogramos sobre metros cuadrados; kg: kilogramos; m: metros; (-): rango intercuartílico. ANOVA, Kruskal-Wallis. * $p < 0,05$.

Tabla V. Relación de la infradeclaración, la plausibilidad y la sobredeclaración a nivel individual en cuanto a estado nutricional, género y PAL

		Infradeclaradores	Plausibles	Sobredeclaradores
Estado nutricional	Normal	3 (10,34 %)	25 (86,21 %)	1 (3,45 %)
	Malnutrición	5 (20,00 %)	19 (76,00 %)	1 (4,00 %)
Sexo	Hombre	2 (9,52 %)	18 (85,71 %)	1 (4,76 %)
	Mujer	6 (18,18 %)	26 (78,79 %)	1 (3,03 %)
Actividad física (PAL)	Ligera	2 (11,76 %)	14 (82,35 %)	1 (5,88 %)
	Moderada	5 (25,00 %)	14 (70 %)	1 (5,00 %)
	Severa	1 (5,88 %)	16 (94,12 %)	0 (0,00 %)

IMC: índice de masa corporal. IMC normal, 18 a 24,99 kg/m²; IMC de malnutrición, < 17 y $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; PAL: nivel de actividad física; (%): porcentaje de frecuencia. Malnutrición: sujetos ya sea con bajo peso o con sobrepeso u obesidad. X²: prueba exacta de Fisher. $p < 0,05$.

Tabla VI. Relación de la infradeclaración y la plausibilidad a nivel grupal con la ingesta de energía, IMC, peso, talla y edad

Frecuencia	Infradeclaradores 24 (44,44 %)	Plausibles 14 (25,93 %)	Sobredeclaradores 16 (29,63 %)
Eirep (kcal)	1949 ± 543 kcal	2487 ± 757 kcal	2940 ± 520 kcal*
IMC (kg/m ²)	25,5 (23,4-29,9)	24,5 (21-27,9)	20,8 (18,45-22)*
Peso (kg)	74,7 63,4-87,4)	64,4 (59,1-75,3)	55,4 (48,0-57,5)*
Talla (m)	1,65 (1,61-1,74)	1,64 (1,57 -1,80)	1,67 (1,61-1,67)
Edad (años)	20 (19-20)	20 (19-20)	20 (19,5-20)

Eirep: ingesta de energía reportada; kcal: kilocalorías; ±: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; kg/m²: kilogramos sobre metros cuadrados; kg: kilogramos; m: metros; (-): rango intercuartílico. ANOVA, Kruskal-Wallis. * $p < 0,05$.

sificados como infradeclaradores (19). En nuestro estudio también se encontraron diferencias en cuanto a la plausibilidad del reporte de la ingesta dietética y el IMC (Tabla IV). También el subregistro varía entre la categoría de alimentos a subestimar como alimentos con alto contenido de grasa y azúcar. La sobrenotificación por otro lado es más común en los grupos de edad más jóvenes que en los de mayor edad (20). Lo anterior en nuestro estudio también se observa, aunque fueron nada más dos personas las que sobredeclararon (Tabla IV). La información errónea sobre la ingesta de energía de los adultos es un fenómeno bien documentado. De los más jóvenes se sabe relativamente poco sobre la naturaleza y el alcance de la información errónea. Es probable que los patrones de informes de los más jóvenes sean distintos debido a su desarrollo cognitivo y social en curso; las asociaciones entre numerosas características y la información errónea se exploran en la literatura y los hallazgos más consistentes son la edad y la adiposidad (21). Los factores determinantes de la información errónea mediante el uso de diferentes métodos dietéticos fueron analizados por varias publicaciones y revelan limitaciones específicas. Un estudio de 47 estudios estimó que no hay diferencias entre la validez de los métodos dietéticos que se utilizan, que pueden ser registros por estimación o por peso, recordatorios de 24 horas únicos o múltiples, e historial dietético (22). En otro estudio en 2004, Poslusna y cols, analizaron el grado de información errónea por parte de los adultos; en alrededor del 30 %, cabe recalcar que, a pesar de la presunción de que la magnitud de la información errónea es más baja en los estudios que utilizan registros de alimentos por peso, los análisis de los datos disponibles no apoyan esto (23).

Otro hallazgo importante de los resultados obtenidos en el estudio es que los sujetos que realizan actividad física moderada en sus declaraciones de ingesta de energía son los que más infradeclaran; después, los sujetos que realizan actividad física severa y, por último, los que son sedentarios a nivel grupal (Fig. 2). Cabe recalcar que los valores de PAL adecuados para los grupos de edad estudiados, asignados a tres niveles de actividad, mejoran la sensibilidad del método del punto de corte de Goldberg y dan lugar a una evaluación más adecuada de la información errónea en comparación con el enfoque de utilizar un único PAL. La eva-

luación de la declaración errónea de la ingesta de energía a nivel grupal puede utilizarse para determinar los errores de la ingesta de energía declarada, para proporcionar información sobre si el grupo estudiado definido presenta una ingesta dietética plausible o inadecuada. Sin embargo, no se pueden identificar los niveles de infradeclaración (24).

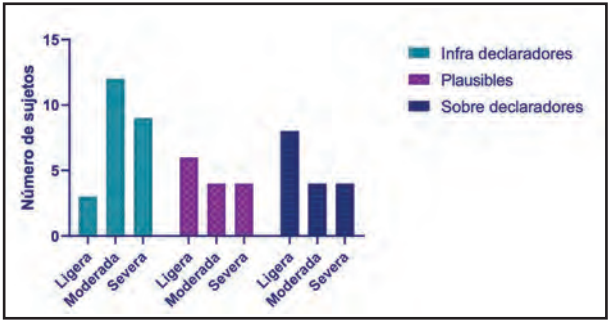


Figura 2.

Relación entre la actividad física, los infradeclarados, plausible y sobre declaradores a nivel grupal. La infradeclaración es mayor en el grupo de los sujetos que realizan actividad física moderada, en el grupo de los que hacen actividad física ligera están los más plausibles, pero también los más sobredeclaradores ($p = 0,108$).

En cuanto a la declaración errónea de la ingesta dietética a nivel individual, de los 54 sujetos estudiados, 8 son infradeclaradores (14,81 %), lo cual concuerda con lo reportado en estudios previos ya antiguos, donde los rangos de la prevalencia de la subdeclaración oscilan de un 18 a un 54 % y pueden llegar hasta un 70 % (24). Cabe recalcar que la subdeclaración en este grupo de estudio fue realmente baja. Además, la evaluación de la información errónea a nivel individual ofrece la posibilidad de determinar la tasa de infradeclaraciones y sobredeclaraciones: en este grupo fue de 2 (3,70 %) y la de plausibles de 44 (81,48 %), lo que permite investigar las características específicas de la infradeclaración y sobredeclaración, y los factores de riesgo relacionados con las declaraciones erróneas. Sin embargo, la capacidad del método de Goldberg para identificar información no válida a nivel

individual es relativamente limitada. La limitación de la técnica de puntos de corte de Goldberg, cuando se aplica el PAL simple, se reduce notablemente cuando se estudia la actividad física de los individuos y se clasifican en el nivel de actividad correspondiente. Este enfoque ofrece la posibilidad de identificar más infradeclaraciones y sobredeclaraciones.

Tooze y cols. realizaron un estudio para determinar los factores psicológicos y conductuales asociados con el subregistro de la IE en los cuestionarios de frecuencia de alimentos (CFC) y recordatorios de 24 horas. Los participantes fueron 223 hombres de entre 40 y 69 años. Se midió el gasto energético con el método del agua doblemente marcada (DLW), se les midieron la altura y el peso, y se calculó el BMR. Los sujetos respondieron a preguntas sobre tabaquismo, hábitos alimenticios y frecuencia de comer fuera o en casa; también contestaron el cuestionario de actividad física, así como un cuestionario de salud. El 76 % de los hombres tenían sobrepeso y obesidad. El IMC, la frecuencia de alimentación y la comparación del nivel de actividad y la edad fueron los mejores predictores del subregistro en el CFC; en el recordatorio de 24 horas, el deseo social, la restricción dietética, el IMC, la frecuencia de comidas y los registros dietéticos fueron los mejores predictores del subregistro (18), lo cual reafirma el uso de esta herramienta para evaluar los patrones dietéticos en nuestra población. Sin embargo, aún existen lagunas de conocimiento y para futuras investigaciones se pueden utilizar estudios longitudinales en lugar de transversales.

CONCLUSIÓN

Se realizó la metodología para calcular los reportes erróneos de declaración dietética en un grupo de alumnos universitarios, encontrándose una baja infradeclaración a nivel individual pero no grupal. Los sujetos con mayor IMC y los que tiene un nivel alto de actividad física son los que presentan más infradeclaración y, a nivel grupal, los sujetos que realizan actividad física moderada o intensa también tienden a infradeclarar. Ahora, el siguiente paso es comprobar las ingestas usuales individuales de nutrientes y aminorar la variabilidad intraindividual que se genera por el tipo de encuesta utilizado, como el registro dietético, para posteriormente comparar las ingestas de nutrientes declaradas con las ingestas recomendadas de nutrientes de acuerdo con la USDA.

BIBLIOGRAFÍA

- Asbeck I, Mast M, Bierwag A, Westenhöfer J, Acheson K, Müller M. Severe underreporting of energy intake in normal weight subjects: use of an appropriate standard and relation to restrained eating. *Public Health Nutr* 2002;5(5):683-90. DOI: 10.1079/PHN2002337
- Subar AF, Freedman LS, Tooze JA, Kirkpatrick SI, Boushey C, Neuhauser ML, et al. Addressing current criticism regarding the value of self-report dietary data. *Journal of Nutrition* 2015;145(12):2639-45. DOI: 10.3945/jn.115.219634
- Ortega RM, Pérez-Rodrigo C, López-Sobaler A. Dietary assessment methods: dietary records. *Nutr Hosp* 2015;38-45. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8749
- Eisinger-Watzl M, Straßburg A, Ramünke J, Krems C, Heuer T, Hoffmann I. Comparison of two dietary assessment methods by food consumption: results of the German National Nutrition Survey II. *Eur J Nutr* 2015;54(3):343-54. DOI: 10.1007/s00394-014-0714-z
- Ho DKN, Tseng SH, Wu MC, Shih CK, Atika AP, Chen YC, et al. Validity of image-based dietary assessment methods: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2020;39(10):2945-59. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.002
- Teixeira V, Voci SM, Mendes-Netto RS, da Silva DG. The relative validity of a food record using the smartphone application MyFitnessPal. *Nutrition and Dietetics* 2018;75(2):219-25. DOI: 10.1111/1747-0080.12401
- Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. Food Import and Export Inspection and Certification Systems. 5th ed. World Health Organization; 2012. 25-48 p.
- Ferrari P, Slimani N, Ciampi A, Trichopoulou A, Naska A, Lauria C, et al. Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24-hour diet recalls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002;5(6b):1329-45. DOI: 10.1079/PHN2002409
- Rasmussen LB, Matthiessen J, Biloft-Jensen A, Tetens I. Characteristics of misreporters of dietary intake and physical activity. *Public Health Nutr* 2007;10(3):230-7. DOI: 10.1017/S136898000724666X
- Castro-Quezada I, Ruano-Rodríguez C, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Misreporting in nutritional surveys: methodological implications. *Nutr Hosp* 2015;31:119-27. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8760
- Ngo J, Engelen A, Molag M, Roesle J, García-Segovia P, Serra-Majem L. A review of the use of information and communication technologies for dietary assessment. *British Journal of Nutrition* 2009;101(Suppl 2). DOI: 10.1017/S0007114509990638
- Azizi F, Mirmiran P. Correlates of under- and over-reporting of energy intake in Tehranians: body mass index and lifestyle-related factors. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(1):54-9.
- Johansson L, Solvoll K, Bjorneboe GEA, Drevon CA. Under- and overreporting of energy intake related to weight status and lifestyle in a nationwide sample. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):266-74. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.266
- Black AE, Goldberg GR, Jebb SA, Livingstone MB, Cole TJ, Prentice AM. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 2. Evaluating the results of published surveys. *Eur J Clin Nutr* [Internet] 1991;45(12):583-99. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1810720>
- Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes* 2000;24(9):1119-30. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801376
- de Souza DR, Anjos LA, Wahrlich V, de Vasconcellos MTL. Subestimativa da ingestão energética em amostra probabilística de adultos: O impacto do uso de equações específicas para taxa metabólica basal. *Cad Saude Publica* 2015;31(4):777-86. DOI: 10.1590/0102-31X00052214
- Carrera Y. Cuestionario Internacional de actividad Física (IPAQ). *Revista Enfermería del Trabajo* 2017;7(11):1-49.
- Tooze JA, Subar AF, Thompson FE, Troiano R, Schatzkin A, Kipnis V. Psychosocial predictors of energy underreporting in a large doubly labeled water study. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):795-804. DOI: 10.1093/ajcn/79.5.795
- Gibson R, Eriksen R, Lamb K, McMeel Y, Vergnaud AC, Spear J, et al. Dietary assessment of British police force employees: a description of diet record coding procedures and cross-sectional evaluation of dietary energy intake reporting (The Airwave Health Monitoring Study). *BMJ Open* 2017;7(4):e012927. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012927
- Conway JM, Ingwersen LA, Vinyard BT, Moshfegh AJ. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1171-8. DOI: 10.1093/ajcn/77.5.1171
- Forrestal SG. Energy intake misreporting among children and adolescents: A literature review. *Matern Child Nutr* 2011;7(2):112-27. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2010.00270.x
- Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr* 2003;133(Suppl 3):895S-920S. DOI: 10.1093/jn/133.3.895S
- Poslusna K, Ruprich J, de Vries JHM, Jakubikova M, Van't Veer P. Misreporting of energy and micronutrient intake estimated by food records and 24-hour recalls, control and adjustment methods in practice. *British Journal of Nutrition* 2009;101(Suppl. 2):S73-85. DOI: 10.1017/S0007114509990602
- Macdiarmid J, Blundell J. Assessing dietary intake: Who, what and why of under-reporting. *Nutr Res Rev* 1998;11(2):231-53. DOI: 10.1079/NRR19980017



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Online pilot intervention to improve nutritional and lifestyle in Spanish breastfeeding women

Intervención piloto "online" para mejorar el patrón nutricional y el estilo de vida de las mujeres españolas durante la lactancia

Ariadna Witte Castro¹, Carlos Zozaya², Santiago Ruvira^{3,4}, Silvia M. Arribas^{3,4,5}, María R. López-Giménez^{1,4,5}, David Ramiro-Cortijo^{3,4,5}

¹Department of Preventive Medicine, Public Health and Microbiology. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain. ²Department of Neonatology. Hospital Universitario La Paz. Madrid, Spain. ³Department of Physiology. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain. ⁴Food, Oxidative Stress and Cardiovascular Health (FOSCH) Multidisciplinary Research Team. Universidad Autónoma de Madrid, Ciudad Universitaria de Cantoblanco. Madrid, Spain. ⁵Instituto Universitario de Estudios de la Mujer (IUEM). Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain

Abstract

Introduction: breastfeeding women often cannot adequately follow dietary and healthy habits recommendations. In addition, after delivery, their care is usually focused on the newborn and the mother's health may be neglected. The Mediterranean Diet is the standard of healthy eating, with the Healthy Food Pyramid (HFP) being its graphic representation.

Objective: the aim of this study was to determine whether a nutritional and lifestyle online intervention may improve HFP adherence in breastfeeding women.

Methods: a total of 181 breastfeeding women in the first sixth months postpartum were enrolled in a non-randomized interventional pilot study. These women answered three questionnaires: sociodemographic and for adherence to Healthy Food Pyramid (APQ), before and after an online intervention for 13 weeks, providing information about nutrition and healthy habits. The APQ ranges from 0 to 10, with higher scores corresponding to greater adherence to HFP. The intervention consisted of lifestyle and nutritional information, which was provided through e-mail.

Results: a low adherence to HFP was found, which was improved after 13 weeks of intervention. The online intervention significantly increased the scores for physical activity, grain, seeds and legumes consumption, olive oil use, dairy products, and animal proteins, as well as the HFP adherence global score. The adjusted models showed that the online intervention was associated with adherence to the HFP and physical activity.

Conclusion: we conclude that an online intervention for breastfeeding women had an impact on their lifestyle, improving nutritional and healthy habits, and can be a useful tool to monitor their health status. Given the importance of this stage for women and their newborns, this is an aspect postnatal healthcare professionals should consider.

Keywords:

Breastfeeding. Online intervention. Lifestyle. Healthy food pyramid. Nutritional pattern.

Received: 05/07/2023 • Accepted: 28/10/2023

Funding: this research was financed by the Instituto de la Mujer, Spanish Ministerio de Igualdad (PAC22-20/ACT/22) and a grant for the promotion of research in master studies 2021 by Universidad Autónoma de Madrid, Spain. In addition, the authors would like to thank the research subjects for their willingness to participate in this study.

Author's contributions: conceptualization: M.R.L.-G. and D.R.-C.; methodology: A.W.C. and D.R.-C.; software: A.W.C. and D.R.-C.; validation: S.M.A., M.R.L.-G., and D.R.-C.; formal analysis: A.W.C.; investigation: A.W.C., C.Z., S.R., and D.R.-C.; resources: A.W.C. and C.Z.; data curation: A.W.C.; writing, original draft preparation: A.W.C., C.Z., and S.R.; writing, review and editing: S.M.A., M.R.L.-G., and D.R.-C.; visualization: M.R.L.-G. and D.R.-C.; supervision: S.M.A., M.R.L.-G., and D.R.-C.; funding acquisition: A.W.C. and D.R.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflicts of interest: the authors have no conflicts of interest to disclose.

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Witte Castro A, Zozaya C, Ruvira S, Arribas SM, López-Giménez MR, Ramiro-Cortijo D. Online pilot intervention to improve nutritional and lifestyle in Spanish breastfeeding women. *Nutr Hosp* 2024;41(3):619-627
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04846>

Correspondence:

David Ramiro Cortijo. Despacho C21.c, Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. C/ Arzobispo Morcillo, 2. 28029 Madrid, Spain
e-mail: david.ramiro@uam.es

Resumen

Introducción: a menudo, las mujeres durante la lactancia no pueden seguir unas recomendaciones dietéticas y de hábitos saludables adecuadas. Tras el parto, la atención médica suele centrarse en el recién nacido y la salud de la mujer puede descuidarse. La dieta mediterránea es el estándar de alimentación saludable, siendo la pirámide de la alimentación saludable (PAS) su representación gráfica.

Objetivo: el objetivo de este estudio fue determinar si una intervención 'online' nutricional y de estilo de vida mejora la adherencia a la PAS en mujeres durante la lactancia.

Métodos: se reclutaron 181 mujeres durante los primeros seis meses posparto de forma no aleatorizada. Las mujeres respondieron a tres cuestionarios: sociodemográfico y de adherencia a la pirámide de la alimentación saludable (IGAPAS), antes y después de una intervención en línea durante 13 semanas, que proporcionaba información sobre nutrición y hábitos saludables. El IGAPAS oscila entre 0 y 10: a mayor puntuación, mayor adherencia a la PAS. La intervención consistió en información nutricional y de estilos de vida proporcionados por correo electrónico.

Resultados: se encontró una baja adherencia a la PAS que mejoró tras 13 semanas de intervención. Demostramos que esta intervención aumentó significativamente las puntuaciones de actividad física, consumo de cereales, semillas y legumbres, uso de aceite de oliva, productos lácteos y proteínas animales, así como la puntuación global del IGAPAS. Los modelos ajustados mostraron que la intervención estaba asociada con la adherencia a la PAS y con la actividad física.

Conclusión: concluimos que las intervenciones online pueden mejorar los hábitos nutricionales y saludables de las mujeres en periodo de lactancia y pueden ser una herramienta útil para monitorizar su estado de salud. Dada la importancia de esta etapa para la mujer y el recién nacido, se trata de un aspecto a afrontar y manejar por los profesionales sanitarios del puerperio.

Palabras clave:

Lactancia materna.
Intervención en línea.
Estilo de vida. Pirámide
alimentaria saludable.
Patrón nutricional.

INTRODUCTION

Several studies have observed that the adherence of breastfeeding women to healthy habits decreases after delivery (1). Furthermore, it has been reported that breastfeeding women do not follow optimally the available recommendations on diet and lifestyle, especially compared to pregnant and not-pregnant/non-lactating women (2). Additionally, after delivery, the health system usually focuses on children and tends to neglect the health and lifestyle of their mothers, including their mental health. It has been observed that women's optimism decreases during the breastfeeding period, and that this is related to lower adherence to healthy habits (3). Therefore, nutritional and lifestyle recommendations during the breastfeeding period are needed to improve women's health. At present, in Spain, there are no specific guidelines for the breastfeeding period, since the present recommendations focus on the pregnancy period and newborn health (4). It could be necessary to ensure that breastfeeding women receive proper nutritional and lifestyle advice, since it affects not only their health status but also the composition of milk (5), which is the gold-standard nourishment of the child (6). For these reasons, we hypothesize that a nutritional intervention and follow-up can improve the health status of women.

The Mediterranean diet (MD) has been proven a healthiest dietary pattern, being strongly associated with a lower incidence of chronic diseases (7). The Healthy Food Pyramid (HFP) is a simplified representation of MD developed by the Spanish Society of Community Nutrition (8), and is used as a reference in many Mediterranean regions and cultures. MD is characterized not only by its use of healthy foods ensuring diversity of nutrients but also by the use of ecological and preferably local products (9), as well as adequate hydration, physical activity, and social aspects related to the culture of eating with family and friends (10,11). Based on the above-mentioned characteristics, MD conforms an adequate nutritional pattern for breastfeeding women in order to improve their health status.

In nutritional epidemiology, dietary patterns and lifestyle must be evaluated. Therefore, some instruments have been developed

for this purpose and some questionnaires have been used to assess adherence to MD (12,13), such as the Trichopoulou questionnaire (14), although it has arbitrary cut-offs (15). Another tool would be the KIDMED questionnaire (16). However, this instrument is principally validated in children and young populations, and does not measure individual dietary patterns.

We have previously developed a questionnaire to assess the degree of adherence to the Healthy Food Pyramid (AP-Q). This instrument evaluates not only the dietary pattern but also physical activity, lifestyle, and healthy habits, and is validated for breastfeeding women (17). Using this tool, the present study aims to assess the capacity of 13 weeks of a nutritional and lifestyle online intervention to improve in breastfeeding women their degree of adherence to HFP, which is the gold-standard healthy dietary and lifestyle pattern in our region. We also analyzed the impact of socioeconomic factors on lifestyle and diet. Considering the importance of women's health during breastfeeding for the mother-newborn dyads, and the research gap in the promotion of women's nutrition, we intend to perform an online health education intervention, determining its effectiveness in an online intervention for women during the breastfeeding period.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN

The HFP adherence was measured with a self-reported questionnaire AP-Q pre-intervention and 13 weeks afterwards (post-intervention). In this non-randomized interventional pilot study the recruitment was carried out by the Service of Neonatology of Hospital Universitario La Paz (HULP, Madrid, Spain) between October and December 2021. The recruitment involved women whose newborns had routine medical check-ups in this service.

Women were invited to participate if they had internet access, they were Spanish-speaking or had a good understanding of the Spanish language, were ≥ 18 years, were not under diet control

by a health specialist, and were in the first six months of breastfeeding. We chose this lapse time since it is the exclusive breastfeeding period recommended by the World Health Organization (18), and we have previously demonstrated that during this lapse time women worsen their healthy habits (2). The 236 women who achieved inclusion criteria were voluntarily introduced into the study protocol. From those, we excluded from the statistical analysis the women who did not respond to four or more items in the AP-Q, the final number being 181 breastfeeding women.

The women provided their email address to receive nutritional information for 13 weeks (1 document/week; see below). A randomized code, derived from their four last digits in the national identification number, was assigned to each woman for follow-up between the two time responses. No IP addresses were recorded.

The questionnaire was administered in Spanish using the online tool SurveyMonkey (<https://es.surveymonkey.com/>, December 2021 to February 2022). The women could finish the survey or end their participation in the intervention at any time of the study. From the initial cohort, a total of 31 women completed the questionnaire at both time points (tracking rate = 17.1 %; Fig. 1).

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, with the approval of the Ethical Committee of La Paz University Hospital (Ref. PI-5149, approved date on 10 February 2022). This design adheres to EQUATOR guidelines, following the checklist for online survey studies CHERRIES (19). The questionnaire was accompanied by the following information: age (years), type of breastfeeding (exclusive/mixed), comorbidities (obesity, hypertension, diabetes mellitus, cancer, mood disorders, and inflammation-related diseases), and sociodemographic characteristics: origin (Spanish/non-Spanish), educational level (middle school or lower, high school, university degree or post-graduate studies), monthly income (categorized as no income; < € 1000; € 1000-2500, € 2500-4000, ≥ € 4000), and current employment status (studying, working, unemployed or on maternity leave). At post-intervention time, the type of breastfeeding was implemented with a "breastfeeding cessation" option.

ADHERENCE TO THE HEALTHY FOOD PYRAMID QUESTIONNAIRE (AP-Q)

The AP-Q is composed of 27 multiple-choice items and was previously validated in an adult population (20), and in pregnant and breastfeeding women (2). The answers to each item evaluate ten categories, including 1) physical activity, 2) healthy habits and culinary techniques, 3) hydration, 4) grains, seed, and legumes, 5) fruits, 6) vegetables, 7) oil type, 8) dairy products, 9) animal proteins, and 10) snacks. The category of healthy habits includes four dimensions: lifestyle, emotional balance, sleep hygiene, and culinary technique. Additionally, the hydration category also includes the dimensions for water intake, alcoholic beverages, wine & beer intakes, and distilled beverages.

Each category and dimension were scored on a scale from 0 to 1. The dimensions of soft drinks, wines & beers, and alcoholic beverages were recorded on a scale of 0 and 1. In the HFP, the food categories at the bottom of the pyramid have positive scores and represent daily practice, including physical activity, healthy culinary techniques, adequate hydration, consuming whole grains, seed and legumes, fruit, and vegetables; while the categories in the upper part (foods not included in the HFP) provide negative points. In addition to individual categories, the AP-Q overall score provides information about the global HFP adherence. The overall AP-Q score ranges from 0 to 10 and the higher the score, the greater the adherence to the HFP.

NUTRITIONAL AND LIFESTYLE ONLINE INTERVENTION

After the women answered the pre-intervention questionnaires, they were analyzed, and the weakness of the different categories were detected based on the AP-Q scores segmented by quartiles, as we previously described (17). Thereafter, the online intervention was performed, developing specific documents and infographics with nutritional and lifestyle recommendations based on the HFP and the Mediterranean diet pattern. These

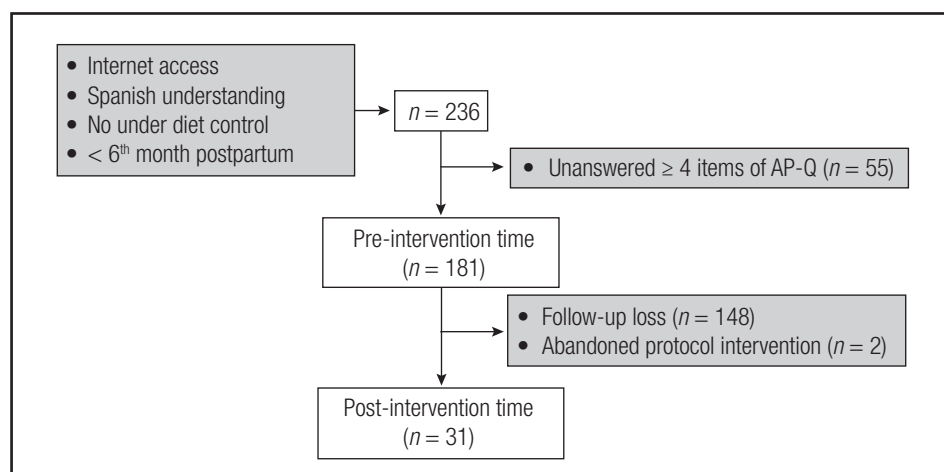


Figure 1.

Flow chart of study recruitment and loss to follow-up during the intervention time (n = sample size).

documents were weekly sent to the women by e-mail, and during the week, they could ask questions or doubts related to the information given. They received information related to the following categories 1st week: "grains, seeds and legumes"; 2nd week: "physical activity"; 3rd week: "dairy products"; 4th week: "sleep hygiene"; 5-6th weeks: "types of oil and its use"; 7-8th weeks: "vegetables"; 9-10th weeks: "fruits"; 11-12th weeks: "animal proteins", and 13th week: "cooking techniques" and overall health recommendation (Fig. 2; 13 consecutive weeks).

STATISTICAL ANALYSIS

The Shapiro-Wild test was used to determine the distribution of variables. Quantitative variables were expressed as mean and standard error (SE), and qualitative variables were expressed as relative frequency (%) and sample size (*n*). Student's t-test for paired data was used to analyze the differences between groups in quantitative variables, and qualitative variables were analyzed using Fisher's exact test. Correlation was tested by Pearson's coefficient (*r*).

To test the association between the AP-Q scores and the effect of the nutritional intervention, multivariate linear regression models were performed considering the pre-intervention time as the reference group. All models were adjusted by maternal age (continuous), income (categorical), education (categorical), employment status (categorical), and origin (categorical). Significance levels were set at $p < 0.05$. Missing data were approached by simple imputation (21).

Data were entered in STATA BE (version 17.0; StataCorp LLC, College Station, TX, USA) for analysis. Plots were generated using the R software (version 4.1.3) within RStudio (version 4.2.1; RStudio, Inc., Vienna; Austria) using the *rio*, *compare-Groups*, *ggpubr*, and *ggplot* packages.

RESULTS

STUDY POPULATION CHARACTERISTICS

The questionnaire had a response rate of 76.4 % (181/237) with a tracking rate of 17.1 % (31/181) at post-intervention time.

Table I shows the sociodemographic data of the breastfeeding women at pre-intervention and post-intervention times (after 13 weeks). Maternal age was 32.8 ± 0.4 years. Most of the women were Spanish; 77.6 % of the women had a university degree, and 90.6 % of the cohort had incomes below € 2500 per month. Employment status was significantly different between pre- and post-intervention time. At pre-intervention time most of the cohort was on maternity leave whereas at post-intervention time most were back at work ($p = 0.013$).

At the end of the intervention period, 150 women had left the study. No differences were detected in sociodemographic variables between this group and the subset of women who continued in the study protocol ($n = 31$; Supplementary table I).

ADHERENCE TO THE HEALTHY FOOD PYRAMID

The analysis of the effects of the intervention was performed for all 31 women who completed the study. At pre-intervention time their overall AP-Q score was 5.23 ± 0.09 . Women with university degrees had a significantly higher score (5.39 ± 0.10) compared to women with high school (4.67 ± 0.23 ; $p = 0.010$) and middle school education (4.58 ± 0.32 ; $p = 0.047$). Women with a lower income scored less in the AP-Q (4.71 ± 0.11) compared to women with monthly incomes at € 1000-2500 (5.65 ± 0.13 ; $p < 0.001$), € 2500-4000 (5.92 ± 0.39 ; $p = 0.004$), and $< € 4000$ (6.04 ± 0.22 ; $p = 0.027$). Regarding employment status, women on maternity leave had a significantly higher score (5.58 ± 0.13) than those unemployed (4.53 ± 0.19 ; $p < 0.001$) or currently studying (4.05 ± 0.40 ; $p = 0.039$). The AP-Q score was significantly higher for Spanish women (5.79 ± 0.11) compared to non-Spanish women (4.62 ± 0.10 ; $p < 0.001$). The women exclusively breastfeeding showed a higher adherence to HFP (5.31 ± 0.10) than those on mixed breastfeeding (4.93 ± 0.18), although this was not significant ($p = 0.074$). The AP-Q score showed a positive and significant correlation with maternal age ($r = 0.36$; $p < 0.001$).

At post-intervention time, the AP-Q score was 5.77 ± 0.21 , significantly higher than at pre-intervention time ($p = 0.012$). In the healthy habits and hydration categories the wine & beer dimension score was significantly lower at post-intervention time

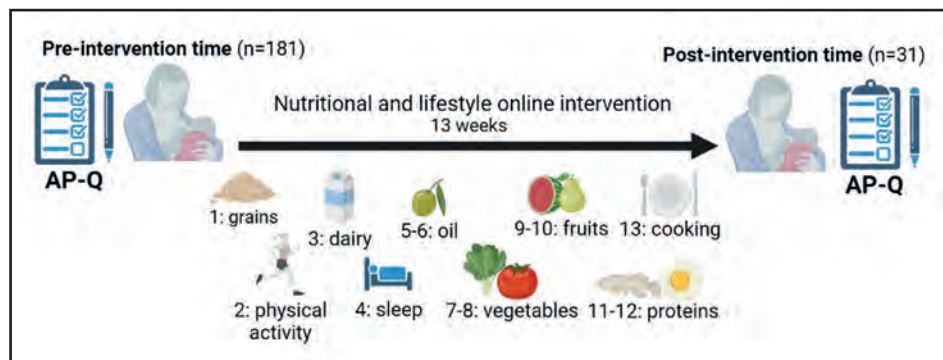


Figure 2.

Nutritional and lifestyle intervention diagram during study protocol. Pre-intervention time was related to nutritional pattern analysis to detect areas for intervention.

Table I. Sociodemographic characteristics between pre- and post-intervention times

	Pre-intervention (n = 181)	Post-intervention (n = 31)	p-value
Maternal age (years)	32.8 ± 0.38	34.6 ± 0.95	0.073
Breastfeeding time (month)	3.5 ± 1.9	5.7 ± 0.8	< 0.001
<i>Breastfeeding pattern</i>			
Exclusive breastfeeding	140 (77.3 %)	26 (76.3 %)	0.817
Mixed breastfeeding	41 (22.6 %)	6 (18.4 %)	
Breastfeeding cessation	–	0	
<i>Income</i>			
No income	33 (18.2 %)	4 (12.9 %)	0.831
< € 1000/month	55 (30.3 %)	10 (32.2 %)	
€ 1000-2500/month	76 (41.9 %)	16 (51.6 %)	
€ 2500-4000/month	11 (6.0 %)	1 (3.2 %)	
> € 4000/month	6 (3.3 %)	0	
<i>Educational level</i>			
No formal education	0	0	0.840
Middle school	13 (7.1 %)	2 (5.2 %)	
High school	27 (14.9 %)	6 (15.7 %)	
University degree	86 (77.6 %)	30 (78.9 %)	
<i>Origin</i>			
Spanish	93 (51.3 %)	19 (61.2 %)	0.244
Non-Spanish	88 (48.6 %)	12 (38.7 %)	
<i>Employment status</i>			
Working	59 (32.6 %)	20 (64.5 %)	0.013
Studying	5 (2.7 %)	0	
Unemployed	27 (14.9 %)	2 (6.4 %)	
Other situations	8 (4.4 %)	2 (6.4 %)	
Maternity leave	82 (45.3 %)	7 (22.5 %)	

Data show mean ± standard error values for quantitative variables and sample size (n), and relative frequency (%) for qualitative variables. The p-value was extracted by Student's t-test or Fisher's exact test, respectively.

than at pre-intervention (Table II), indicating higher consumption. No differences were detected between times in the rest of the analyzed variables.

The scores of the other categories that conform the AP-Q are shown in figure 3. All categories showed greater adherence to the HFP after 13 weeks of nutritional intervention.

Physical activity at pre-intervention was 0.25 ± 0.04 and at post-intervention was 0.5 ± 0.05 , these results being significantly different (Fig. 3A). The grains, seed and legumes score also significantly increased (pre-intervention = 0.48 ± 0.04 , post-intervention = 0.57 ± 0.05 , $p = 0.024$; Fig. 3B). However, the categories of fruits (Fig. 3C) and vegetables (Fig. 3D) were not significantly different.

Other significant differences categories were oil type (pre-intervention = 0.41 ± 0.07 , post-intervention = 0.60 ± 0.08 ,

$p = 0.028$; Fig. 3E), dairy products (pre-intervention = 0.38 ± 0.01 , post-intervention = 0.43 ± 0.02 , $p = 0.023$; Fig. 3F), and the category of animal protein consumption (pre-intervention = 0.41 ± 0.02 , post-intervention = 0.47 ± 0.02 , $p = 0.008$; Fig. 3G).

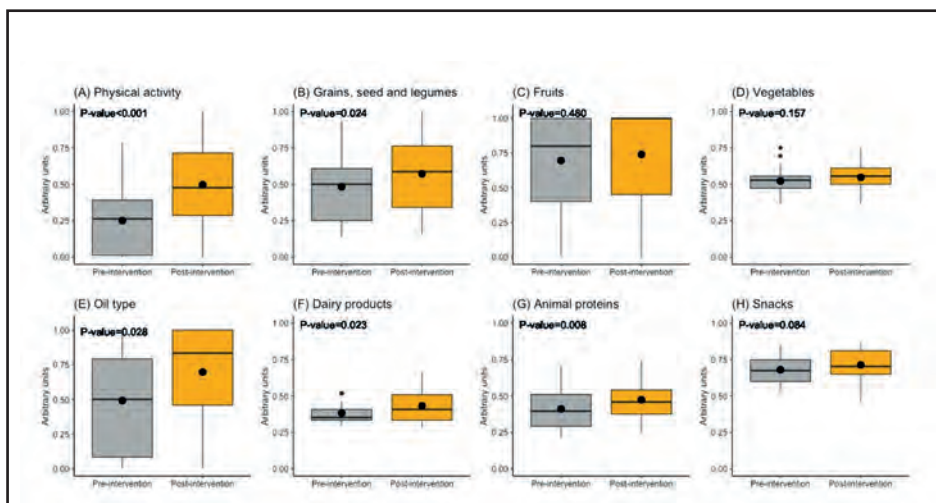
ASSOCIATION OF NUTRITIONAL INTERVENTION WITH ADHERENCE OF HEALTHY FOOD PYRAMID

Regression models were used to assess the association between AP-Q categories, which were significant in the univariate analysis, and the nutritional intervention (considering pre-intervention time as the reference). A positive and significant association was found between the global AP-Q and the intervention,

Table II. Healthy habits and hydration categories between pre- and post-intervention

	Pre-intervention (n = 31)	Post-intervention (n = 31)	p-value
<i>Healthy habits</i>	0.62 ± 0.13	0.62 ± 0.15	0.859
Lifestyle	0.96 ± 0.22	0.96 ± 0.22	0.999
Emotional balance	0.64 ± 0.21	0.58 ± 0.24	0.067
Sleep hygiene	0.38 ± 0.26	0.42 ± 0.25	0.289
Culinary techniques	0.46 ± 0.26	0.50 ± 0.31	0.462
<i>Hydration</i>	0.54 ± 0.32	0.57 ± 0.26	0.590
Water intake	0.72 ± 0.36	0.83 ± 0.26	0.066
Soft drinks	-0.44 ± 0.42	-0.40 ± 0.39	0.579
Wine & beers	-0.02 ± 0.09	-0.36 ± 0.15	< 0.001
Distilled beverages	-0.05 ± 0.08	-0.03 ± 0.06	0.057

Data show mean ± standard error values. The p-value was extracted by Student's t-test for paired data.

**Figure 3.**

The categories of the AP-Q: physical activity (A), grains, seed, and legumes (B), fruits (C), vegetables (D), oil type (E), dairy products (F), animal proteins (G) and snacks (H). Data are shown as a box plot with median and inter-quartile range. Mean is shown as a center dot. The p-value was extracted by Student's t-test comparison of adherence between pre-intervention and post-intervention.

evidencing an improvement of the HFP adherence. Physical activity was also significantly increased at post-intervention time. Additionally, the wine & beers dimension scored significantly lower after 13 weeks of intervention (Table III).

DISCUSSION

In this study we analyzed the effect of an online nutritional and lifestyle intervention on breastfeeding women, since their healthy habits may worsen during the lactation period (2,22). Given the importance of this stage for women and newborns, the objective was to improve their adherence to a healthy nutritional and life style based on the MD pattern, with an online intervention. According to our data at pre-intervention time, a low adherence to HFP was found, which was improved after 13 weeks of intervention.

Table III. Models to explore the effect of nutritional intervention on AP-Q categories

	$\beta \pm SE$	p-value
Global APQ	0.87 ± 0.32	0.008
Physical activity	0.26 ± 0.08	0.001
Grains, seed, and legumes	0.10 ± 0.07	0.172
Oil type	0.15 ± 0.11	0.161
Dairy products	0.04 ± 0.07	0.146
Animal proteins	0.05 ± 0.03	0.147
Wine & beers	-0.33 ± 0.04	< 0.001

Data show coefficients (β) ± standard error (SE) and associated p-value. Pre-intervention was considered as the reference group. Models were adjusted by maternal age, origin, educational level, financial income, and employment status.

Socioeconomic factors appear to have a strong influence on adherence to a healthy lifestyle, especially regarding nutrition. Our data at pre-intervention time evidenced that the AP-Q score increased with educational level and economical status as previously reported in the general population with MD, particularly regarding the educational level (23). We have previously described the same trend in other cohort of breastfeeding women and in pregnant women (2). As in the present study, our previous work also found that the older age, the greater the adherence to HFP, with AP-Q scores being higher in Spanish women compared to women from other countries. Therefore, these data indicate that sociodemographic factors need to be considered in a nutritional and lifestyle intervention, placing the focus on vulnerable populations. Additionally, it appears that women in maternity leave tend to have a higher adherence to HFP. This tendency supports the benefits of increasing the maternity leave period for mothers to be able to give exclusive breastfeeding during the six months recommended by the World Health Organization and UNICEF (24).

Our study found that the diet of breastfeeding women did not follow the lifestyle and nutritional recommendations by HFP. However, with the applied intervention, it was shown that a nutritional and lifestyle program can improve adherence to HFP. Together with the improvement in maternal health, a better adherence to recommendations will positively affect the infant. It has been observed that the knowledge of the mothers about nutrition and a healthy lifestyle may be a determinant of their infants health (25). Ensuring nutritional education in breastfeeding women is of key importance given that a mother's lifestyle influences the composition of breastmilk (26), which is the main nourishment of the newborn. Usually, health interventions have focused on pregnancy (27,28), leaving aside the breastfeeding woman. Other trials have been conducted after the labor period, but they mainly perform interventions to diminish weight after delivery (29,30).

Physical activity has been postulated as a determinant of level of adherence to MD (23). Regarding breastfeeding women, evidence shows that not only physical activity decreases after delivery (31) but also decreases compared to pregnancy (22), which can affect both their physical and mental health (32). One category of the AP-Q is physical activity, which was significantly improved after the online intervention, it being able to increase the health score. These findings are in agreement with those of other interventional study with breastfeeding middle-aged women, where two months of intervention increased physical activity (33). Additionally, a systematic review reported the effectiveness of the health interventions to increase physical activity in breastfeeding women (28).

We observed an increase in wine and beer consumption along lactation. We did not include this category in our intervention plan since we did not detect a relevant deviation in the pre-intervention analysis. We suggest that this increase in consumption could be related to the end of maternity leave and the resumption of an active work-life, as demonstrated by the higher rate in employment status at post-intervention time. Spain is one of the countries in Europe with the highest consumption of wine and beer (34), this being highly related to the social environ-

ment (35). These changes in social behavior could explain why breastfeeding women increase their ingestion of these drinks. This fact should be considered in future interventions with specific information.

Overall, our study demonstrated an improvement in most of the categories of the AP-Q, showing that an online intervention would be useful to increase nutrition- and health-related knowledge in breastfeeding women. Concerning the models, this association is maintained in the adherence to HFP and physical activity. However, it was lost in the grains, seed, and legumes, oil type, dairy products, and animal proteins categories, probably due to the reduced sample size. Although we did not detect associations between intervention and dairy products, it is important to note that these products tended to improve after the intervention. Dairy products increase blood vitamin D levels, especially if they are fortified (36), with their consumption being particularly important during the breastfeeding period since some studies report that mother-child pairs do not achieve vitamin D requirements (37). Other important consideration after the intervention would be improvement in the animal protein category, which includes fish consumption, since oily fish is a relevant source of omega(*n*)-3 and *n*-6 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), which are crucial for neurodevelopment and neonatal growth (38). It was demonstrated that oily fish intake increases maternal blood *n*-3 and *n*-6 LCPUFAs (39), with transferability into breast milk (40).

This study demonstrates that an online intervention is effective to improve healthy habits in breastfeeding women. Our main methodological weakness was the high drop-out rate, which is a common issue in an online intervention. This may be the reason why we did not find statistical significance in some of the categories. However, it is an online and effective nutritional intervention study focused on women during the breastfeeding period. In future studies, it would be interesting to perform an online intervention in a large population, including other aspects such as alcohol intake and emotional balance. On the other hand, it would be relevant to evaluate whether the knowledge gained by means of the intervention can persist and contribute to nutritional behavior in the offspring. Finally, it would be interesting to analyze whether changes in nutritional patterns and lifestyles have an impact on maternal biochemical variables, on the bioactive components of breast milk, and on clinical or neonatal growth parameters.

CONCLUSIONS

Overall, our study demonstrated that an online nutritional and lifestyle intervention in breastfeeding women improved adherence to HFP, particularly physical activity. Therefore, an online intervention can be a tool to complement onsite nutritional follow-up, enhancing knowledge about nutritional and healthy habits, these being two key points generally reduced during lactation. The largest benefit of an online intervention would be on women with social vulnerability, such as women from non-Spanish origin and women with a low socio-economic and educational background.

Supplementary table I. Sociodemographic characteristics in pre-intervention time between women who continued in the study protocol at post-intervention time and those who dropped out of the cohort

	Pre-intervention (n = 31)	Dropped out women (n = 150)	p-value
Maternal age (years)	34.1 ± 5.34	32.6 ± 5.88	0.123
Breastfeeding time (months)	3.1 ± 1.9	3.6 ± 2.0	0.172
<i>Breastfeeding pattern</i>			
Exclusive breastfeeding	26 (81.2 %)	115 (76.7 %)	0.741
Mixed breastfeeding	5 (16.7 %)	35 (23.3 %)	
Breastfeeding cessation	0	0	
<i>Income</i>			
No income	2 (6.5 %)	31 (20.7 %)	0.301
< € 1000	10 (32.3 %)	45 (30.0 %)	
€ 1000-2500	14 (45.2 %)	62 (41.3 %)	
€ 2500-4000	4 (12.9 %)	7 (4.7 %)	
> € 4000	1 (3.2 %)	5 (3.3 %)	
<i>Educational level</i>			
No education	0	0	0.570
Middle school	0	13 (8.7 %)	
High school	4 (12.9 %)	23 (15.3 %)	
University degree	27 (87.1 %)	114 (76.0 %)	
<i>Origin</i>			
Spanish	19 (61.3 %)	70 (46.7 %)	0.244
Non-Spanish	12 (38.7 %)	80 (53.3 %)	
<i>Employment status</i>			
Working	9 (29.0 %)	50 (33.3 %)	0.801
Studying	0	5 (3.3 %)	
Unemployed	4 (12.9 %)	23 (15.3 %)	
Other situations	1 (3.2 %)	7 (4.7 %)	
Maternity leave	17 (54.8 %)	65 (43.3 %)	

Data show are means ± standard deviations for quantitative variables, and sample size (n) and relative frequency (%) for qualitative variables. The p-value was extracted using Student's t-test or Fisher's exact test, respectively.

REFERENCES

- Murray-Davis B, Grenier L, Atkinson SA, Mottola MF, Wahoush O, Thabane L, et al. Experiences regarding nutrition and exercise among women during early postpartum: A qualitative grounded theory study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):368. DOI: 10.1186/S12884-019-2508-Z
- Gila-Díaz A, Witte Castro A, Herranz Carrillo G, Singh P, Yakah W, Arribas SM, et al. Assessment of Adherence to the Healthy Food Pyramid in Pregnant and Lactating Women. *Nutrients* 2021;13(7):2372. DOI: 10.3390/nu13072372
- Gila-Díaz A, Herranz Carrillo G, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D. Healthy habits and emotional balance in women during the postpartum period: Differences between term and preterm delivery. *Children* 2021;8(10):937. DOI: 10.3390/CHILDREN8100937
- Ministerio de Sanidad, SS e I, Spanish Government. Guía de Práctica Clínica sobre lactancia materna. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco, Departamento de Salud; 2017 [accessed 15 Mar 2022]. Available from: www.euskadi.eus/publicaciones
- Bzikowska-Jura A, Czerwonogrodzka-Senczyzna A, Olędzka G, Szostak-Węgierek D, Weker H, Wośłowska A. Maternal Nutrition and Body Composition During Breastfeeding: Association with Human Milk Composition. *Nutrients* 2018;10(10):1379. DOI: 10.3390/NU10101379
- Walker A. Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. *J Ped* 2010;156(2 Suppl):S3-7. DOI: 10.1016/J.JPEDI.2009.11.021
- Panico S, Mattiello A, Panico C, Chiodini P. Mediterranean dietary pattern and chronic diseases. *Cancer Treat Res* 2014;159:69-81. DOI: 10.1007/978-3-642-38007-5_5
- Spanish Society of Community Nutrition. Piramide de la Alimentación Saludable; 2015 [accessed 15 Mar 2022]. Available from: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/piramide-de-la-alimentacion-saludable-senc-2015>
- Portugal-Nunes C, Nunes FM, Fraga I, Saraiva C, Gonçalves C. Assessment of the Methodology That Is Used to Determine the Nutritional Sustainability of the Mediterranean Diet — A Scoping Review. *Front Nutr* 2021;8:772133. DOI: 10.3389/FNUT.2021.772133
- Diolintzi A, Panagiotakos DB, Sidossis LS. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: A narrative review. *Public Health Nutr* 2019;22(14):2703-13. DOI: 10.1017/S1368980019000612
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14(12A):2274-84. DOI: 10.1017/S1368980011002515
- Salas-Huetos A, Mínguez-Alarcón L, Mitsunami M, Arvizu M, Ford JB, Souter I, et al. Paternal adherence to healthy dietary patterns in relation to sperm parameters and outcomes of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2022;117(2):298-312. DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2021.10.021

13. Valle-Hita C, Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Martínez-González MA, García VR, Corella D, et al. Prospective associations between a priori dietary patterns adherence and kidney function in an elderly Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr* 2022;61(6):3095-108; DOI: 10.1007/S00394-022-02838-7
14. Martimianaki G, Peppas E, Valanou E, Papatesta EM, Klinaki E, Trichopoulos A. Today's Mediterranean Diet in Greece: Findings from the National Health and Nutrition Survey—HYDRIA (2013–2014). *Nutrients* 2022;14(6):1193. DOI: 10.3390/NU14061193
15. Kleiman SC. Measuring adherence to the Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(8):973. DOI: 10.1038/EJCN.2012.72
16. Rei M, Severo M, Rodrigues S. Reproducibility and validity of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED Index) in a sample of Portuguese adolescents. *British Journal of Nutrition* 2021;126(11):1737-48. DOI: 10.1017/S0007114521000532
17. Gila-Díaz A, Díaz-Rullo Alcántara N, Herranz Carrillo G, Singh P, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D. Multidimensional Approach to Assess Nutrition and Lifestyle in Breastfeeding Women during the First Month of Lactation. *Nutrients* 2021;13(6):1766. DOI: 10.3390/nu13061766
18. World Health Organization (WHO). Breastfeeding. Nutrition; 2022 [accessed 10 Apr 2022]. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
19. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res* 2004;6(3):e34. DOI: 10.2196/jmir.6.3.e34
20. Gila-Díaz A, Arribas SM, Lopez de Pablo AL, López-Giménez MR, Phuthong S, Ramiro-Cortijo D. Development and validation of a questionnaire to assess adherence to the healthy food pyramid in Spanish adults. *Nutrients* 2020;12(6):1656. DOI: 10.3390/NU12061656
21. Perkins NJ, Cole SR, Harel O, Tchetgen Tchetgen EJ, Sun B, Mitchell EM, et al. Principled Approaches to Missing Data in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol* 2018;187(3):568-75. DOI: 10.1093/AJE/KWX348
22. Cabrera-Domínguez G, de la Calle M, Herranz Carrillo G, Ruvira S, Rodríguez-Rodríguez P, Arribas SM, et al. Women during Lactation Reduce Their Physical Activity and Sleep Duration Compared to Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(18):11199. DOI: 10.3390/ijerph191811199
23. Maugeri A, Barchitta M, Fiore V, Rosta G, Favara G, La Mastra C, et al. Determinants of adherence to the Mediterranean diet: Findings from a cross-sectional study in women from Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(16):2963. DOI: 10.3390/IJERPH16162963
24. World Health Organization (WHO), UNICEF. Breastfeeding – Recommendations; 2022 [accessed 10 May 2022]. Available from: www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2
25. Dayi T, Soykut G, Ozturk M, Yucecan S. Mothers and children adherence to the Mediterranean diet: Evidence from a Mediterranean country. *Progress in Nutrition* 2021;23(2). DOI: 10.23751/PN.V23I2.9844
26. Sánchez C, Fente C, Barreiro R, López-Racamonde O, Cepeda A, Regal P. Association between breast milk mineral content and maternal adherence to healthy dietary patterns in Spain: A transversal study. *Foods* 2020;9(5):659. DOI: 10.3390/FOODS9050659
27. Mohsenzadeh-Ledari F, Taghizadeh Z, Motaghi Z, Keramat A, Moosazadeh M, Najafi A. Appropriate interventions for pregnant women with indicators of metabolic syndrome on pregnancy outcomes: A systematic review. *Int J Prev Med*. 2019;10(1):2. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_46_18
28. Chan CWH, Yeung EA, Law BMH. Effectiveness of physical activity interventions on pregnancy-related outcomes among pregnant women: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(10):1840. DOI: 10.3390/IJERPH16101840
29. Hoffmann J, Günther J, Stecher L, Spies M, Meyer D, Kunath J, et al. Effects of a lifestyle intervention in routine care on short- and long-term maternal weight retention and breastfeeding behavior—12 months follow-up of the cluster-randomized gelis trial. *J Clin Med* 2019;8(6):876. DOI: 10.3390/JCM8060876
30. Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM, McAuliffe FM. Maternal diet and weight at 3 months postpartum following a pregnancy intervention with a low glycaemic index diet: Results from the ROLo randomised control trial. *Nutrients* 2014;6(7):2946-55. DOI: 10.3390/NU6072946
31. Vladutiu CJ, Evenson KR, Jukic AM, Herring AH. Correlates of self-reported physical activity at 3 and 12 months Postpartum. *J Phys Act Health* 2015;12(6):814-22. DOI: 10.1123/JPAH.2014-0147
32. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: A review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18(2):189-93. DOI: 10.1097/0001504-200503000-00013
33. Rakhshani T, Khayali Z, Masrurpour F, Khani J, Jeehooni A. Effect of educational intervention on improvement of physical activities of middle-aged women. *BMC Womens Health* 2021;21(1):358. DOI: 10.1186/S12905-021-01494-Z
34. Statista. Volumen de consumo de cerveza en Europa en 2020; 2021 [accessed 15 Jun 2022]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1147536/consumo-union-europea-por-pais/>
35. Ministerio de Agricultura, P y A, Spanish Government. Informe socioeconómico del sector de la cerveza en España. Secretaría General Técnica; 2019. p. 52 [accessed 10 Jun 2022]. Available from: <http://publicacionesoficiales.boe.es/>
36. Valverde CN, Quesada Gómez JM. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; Importancia de su suplementación en la leche y derivados. *Nutr Hosp* 2015;31:18-25. DOI: 10.3305/NH.2015.31.SUP2.8678
37. Aghajafari F, Field CJ, Weinberg AR, Letourneau N. Both mother and infant require a vitamin D supplement to ensure that infants' vitamin d status meets current guidelines. *Nutrients* 2018;10(4):429. DOI: 10.3390/NU10040429
38. Khalid W, Gill P, Arshad MS, Ali A, Ranjha MMAN, Mukhtar S, et al. Functional behavior of DHA and EPA in the formation of babies brain at different stages of age, and protect from different brain-related diseases. *Int J Food Prop* 2022;25(1):1021-44. DOI: 10.1080/10942912.2022.2070642
39. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Spence T, Wijngaarden EV, Watson GE, et al. The influence of fish consumption on serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) concentrations in women of childbearing age: a randomised controlled trial (the iFish Study). *Eur J Nutr* 2021;60(3):1415-27. DOI: 10.1007/s00394-020-02326-w
40. Cimatti AG, Martini S, Munarini A, Zioutas M, Vitali F, Aceti A, et al. Maternal Supplementation With Krill Oil During Breastfeeding and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) Composition of Human Milk: A Feasibility Study. *Front Pediatr* 2018;6:407. DOI: 10.3389/fped.2018.00407



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Nutritional status and its relationship with COVID-19 prognosis in hemodialysis patients

Estado nutricional y su relación con el pronóstico de la COVID-19 en pacientes en hemodiálisis

Paz Bersano-Reyes¹, Gema Nieto¹, Alicia Cana-Poyatos², Paula Guerrero Sanz², Rafa García-Maset², Alicia García-Testal²

¹Department of Food Technology, Food Science, and Nutrition. Universidad de Murcia. Murcia, Spain. ²Department of Nephrology. Hospital de Manises. Manises, Valencia. Spain

Abstract

Introduction: among the groups more affected by the COVID-19 pandemic were patients undergoing chronic hemodialysis (HD) treatment due to their comorbidities, advanced age, impaired innate and adaptive immune function, and increased nutritional risk due to their underlying inflammatory state. All of these factors contribute to a higher risk of severe complications and worse outcomes compared to the general population when infected with SARS-CoV-2.

Objective: the objective of this study was to describe the nutritional characteristics of and their potential association with the prognosis of COVID-19 in patients undergoing chronic HD treatment.

Method: a descriptive, retrospective, observational design. All cases of COVID-19 in patients undergoing chronic treatment at the Hemodialysis Unit of Hospital de Manises, Valencia, Spain, from the start of the pandemic to before vaccination were included.

Results: for that, 189 patients were studied, who received chronic HD treatment in the hospital unit, 22 patients were diagnosed with COVID-19 (12 %) in that period. The mean age was 71 years, 10 were women, the Charlson index was 6.59 points, diabetes *mellitus* 10, vintage HD 51.6 months, 2 patients had previously received a currently non-functioning kidney transplant, 16 had arteriovenous fistula as vascular access, and 6 had central vascular access. The mean dialysis session time was 220.14 minutes and the initial value of the single dose of the Kt/V pool was 1.7. Sixteen patients had body composition measurement, a strong association ($p < 0.05$) was identified between mortality and BMI, as well as mortality and FTL. Furthermore, the differences between deceased and surviving groups in the serum levels of various variables related to nutritional status were analyzed, finding significant differences with $p < 0.05$ in the value of triglycerides and ferritin.

Conclusions: higher body mass index and higher body fat content, along with lower baseline levels of triglycerides and ferritin, were significantly associated with higher COVID-19 mortality in patients on chronic hemodialysis. These findings suggest that the initial nutritional status of these patients can significantly influence the prognosis of SARS-CoV-2 infection.

Keywords:

COVID-19. SARS-CoV-2. Kidney disease. Hemodialysis. Nutritional status. Body composition. Nutrition risk.

Received: 11/07/2023 • Accepted: 29/11/2023

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Bersano-Reyes P, Nieto G, Cana-Poyatos A, Guerrero Sanz P, García-Maset R, García-Testal A. Nutritional status and its relationship with COVID-19 prognosis in hemodialysis patients. Nutr Hosp 2024;41(3):628-635
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04850>

Correspondence:

Gema Nieto. Departamento de Tecnología de los Alimentos, Ciencia de los Alimentos y Nutrición. Universidad de Murcia. C. Campus Universitario, 11. 30100 Murcia, Spain
e-mail: gneto@um.es

Resumen

Introducción: entre los grupos más afectados por la pandemia de COVID-19 se encuentran los pacientes en tratamiento crónico de hemodiálisis (HD) por sus comorbilidades, edad avanzada, deterioro de la función inmune innata y adaptativa, y mayor riesgo nutricional por su estado inflamatorio de base. Todos estos factores contribuyen a un mayor riesgo de complicaciones graves y peores resultados en comparación con la población general cuando se infectan con SARS-CoV-2.

Objetivo: el objetivo de este estudio es describir las características nutricionales y su potencial asociación con el pronóstico de COVID-19 en pacientes en tratamiento crónico de HD.

Método: diseño observacional retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron todos los casos de COVID-19 en pacientes en tratamiento crónico en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Manises, Valencia, desde el inicio de la pandemia hasta antes de la vacunación.

Resultados: de 189 pacientes que recibieron tratamiento de HD crónica en la unidad hospitalaria, 22 pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 (12 %) en ese período. La edad media fue de 71 años, 10 eran mujeres, índice de Charlson de 6,59 puntos, diabetes *mellitus* 10, tiempo en diálisis 51,6 meses, 2 pacientes habían recibido previamente un trasplante renal actualmente no funcionante, 16 tenían fistula arteriovenosa como acceso vascular, y 6 tenían acceso vascular central. El tiempo medio de la sesión de diálisis fue de 220,14 minutos y el valor inicial de la dosis única del *pool* de Kt/V fue de 1,7. Tenían medición de la composición corporal 16 pacientes, se identificó una fuerte asociación ($p < 0,05$) entre mortalidad e IMC, así como mortalidad y FTI. Además las diferencias entre los grupos de fallecidos y sobrevivientes en los niveles séricos de diversas variables relacionadas con el estado nutricional fueron analizados, encontrando diferencias significativas con $p < 0,05$ en el valor de triglicéridos y ferritina.

Conclusiones: un índice de masa corporal más alto y un mayor contenido de grasa corporal, junto con niveles basales más bajos de triglicéridos y ferritina, se asocian significativamente a una mayor mortalidad por COVID-19 entre los pacientes en hemodiálisis crónica. Estos hallazgos sugieren que el estado nutricional inicial de estos pacientes puede influir significativamente en el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave:

COVID-19. SARS-CoV-2.
Enfermedad renal.
Hemodiálisis. Estado
nutricional. Composición
corporal. Riesgo nutricional.

INTRODUCTION

Since December 2019, when the first cases of pneumonia were reported in Wuhan, China, several studies have been conducted to identify the causative agent, SARS-CoV-2. This virus has a high transmission capacity and causes the disease known as COVID-19, which can range from mild symptoms (cough, fever) managed on an outpatient basis to severe cases (respiratory distress, septic shock) requiring hospitalization.

The COVID-19 pandemic, declared by the World Health Organization on March 30, 2020, has affected millions of people worldwide, with a high number of confirmed cases and unfortunately, a significant number of fatalities. Clinical risk factors for a fatal outcome associated with SARS-CoV-2 include acute kidney injury, diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, cancer, elevated D-dimer, male sex, advanced age, smoking, and obesity (1,2).

Chronic kidney disease (CKD) is a common condition that can have serious consequences and is defined as the presence of structural or functional kidney abnormalities for at least three months. After diagnostic confirmation, CKD is classified into 5 stages based on glomerular filtration rate (GFR) in ml/min, ranging from G1 with GFR > 90 ml/min, considered as a mildly decreased kidney function, to G5 < 15 ml/min, classified as kidney failure. The ENRICA-Renal study has reported a prevalence of CKD of 15 %, affecting more males and increasing with age. In advanced stages of CKD, renal replacement therapy (RRT) is necessary. The most recommended treatment is kidney transplantation, but in many cases, it is not feasible, so hemodialysis (HD) is performed more frequently. In Spain, the O.N.T./S.E.N. Registry shows that in the last ten years, the number of new patients requiring RRT has increased from 140 per million population in 2020 to 149.5 per million population in 2021. The registry also reports high mortality rates, with an annual rate of 13 % for HD patients (3-5).

Since the beginning of the pandemic, patients on HD have been considered high-risk. COVID-19 can lead to more severe complications and worse outcomes in patients undergoing chronic HD treatment (6-8). The mortality rate related to SARS-CoV-2 pneumonia in patients with CKD is 14 to 16 times higher than in the general population. The initial mortality rate in HD of 23 % has been decreasing thanks to science (9).

Nutritional status changes and affects the well-being and survival of patients undergoing chronic HD treatment. Therefore, it is crucial to consider integrated and objective tools like body composition because the body mass index (BMI) used in the general population does not provide complete information for these patients. It has been shown that a significant increase in body fat mass during the first year, especially in those with poor nutritional status, promotes sarcopenic obesity (10,11).

Obesity is a chronic inflammatory state that contributes to metabolic disorders such as diabetes and dyslipidemia. Obesity is also a nutritional factor that increases the risk of SARS-CoV-2 infection (12). Additionally, the accumulation of fat in the visceral compartment (13) is metabolically more active and is associated with metabolic abnormalities and inflammation, making it considered a risk factor for cardiovascular disease and mortality (14). Several studies also show that nearly 50 % of individuals over 65 years of age on HD may suffer from malnutrition and loss of muscle mass (15,16). Malnutrition associated with inflammation was linked to increased mortality in patients on HD (17). It is known that in this population obesity and hypercholesterolemia can have a protective effect and, paradoxically, be associated with better outcomes. This result has been called "reverse epidemiology" (13).

Therefore, it is unknown whether obesity could have a protective effect or be a risk factor for HD patients with COVID-19. Likewise, the role of other nutritional parameters of these patients on the prognosis of SARS-CoV-2 infection is unknown.

The objective of this study is to describe the nutritional characteristics and their potential association with the prognosis of COVID-19 in patients undergoing chronic HD treatment.

METHODS

This was a descriptive retrospective, observational design. The inclusion criteria were patients with ACKD undergoing chronic treatment in the Hemodialysis Unit of the hospital who suffered from COVID-19 from the beginning of the pandemic (11/3/2020) until the start of vaccination against SARS-CoV-2 (15/4/2021). The diagnosis of COVID-19 was made using:

- Antigen + or PCR + for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal exudate
- Serum Immunoglobulin A or G anti SARS-CoV-2 and clinical syndrome compatible with COVID-19. This last assumption was only maintained during the first wave, March to May 2020, in which the health crisis was accompanied by a lack of diagnostic reactive means.

The exclusion criteria were not being on HD treatment or not meeting the described COVID-19 diagnostic criteria or receiving the SARS-CoV-2 vaccine. Data sources included electronic medical records and the Nefrolink software.

The following baseline descriptive variables were recorded: age (years), gender (female/male), residence (home-institution), comorbidity by Charlson index, diabetes mellitus (yes/no), respiratory failure (yes/no), congestive heart failure (yes/no), chronic obstructive pulmonary disease (yes/no), vascular calcifications (yes/no), duration of treatment in hemodialysis (months), acute phase reactants (procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), neutrophilic leukocytosis (NL), vascular access for dialysis such as arteriovenous fistula (AVF) or central venous catheter (CVC), dialysis session duration (minutes) as average of the 6 month prior to the contagion of COVID-19, and dialysis dose measured by single pool Kt/V from the most recent monthly control before infection. The dialysis dose was measured by second-generation KtV Daugirdas (18): $Kt/V_{Daug} = -\ln((C2 / C1) - (0.008 * T)) + (4 - 3.5 * (C2 / C1)) * UF / P$ (C1: pre-dialysis blood urea in mg/dL; C2: post-dialysis blood urea in mg/dL; T: session duration time in minutes; UF: volume of removed ultrafiltrate in liters; P: post-dialysis weight of a subject in kilograms), and Kt/V residual by $Kt/V_{residual} = (5.9 * KRU) / \text{Volume}$ (KRU: residual urea clearance).

Nutritional control variables were also recorded based on the latest measurement prior to contracting COVID-19. The recorded serum levels included albumin (g/dL), triglycerides (TG) (mg/dL), LDL cholesterol (mg/dL), ferritin (ng/mL), transferrin (mg/dL), transferrin saturation index (TSI) (%), parathyroid hormone PTHc (pg/mL), calcium (millimol/L), phosphorus (mg/dL), vitamin D (ng/mL), folic acid (ng/mL), pH, HCO₃ (mEq/L), PCR (mg/dL) creatinine (mg/dL), and urea (mg/dL). Baseline body composition parameters were also recorded prior to illness, including body mass index (BMI) (kg/m²), fatty tissue index (FTI) (kg/m²), lean tissue index (LTI) (kg/m²), extracellular/intracellular water, and phase angle (degree) (°). Body composition was determined using multifrequency bioimpedance analysis with BCM Fresenius stereoscopic equipment, based on the resistance or opposition to the passage of an applied electric current (19). The evolution of weight change in the last year was calculated as final weight (at the time of infection) minus initial weight (one year prior to infection) (20).

For the choice of variables, the recommendations of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) were followed, considering those available as it was a retrospective study. Also assessing that there are previous studies that have demonstrated its prognostic value both for nutritional deterioration and for the relationship between body composition and mortality in HD patients. Other authors have reported the usefulness of variables such as albumin, creatinine, urea, cholesterol, C-reactive protein, adequacy of dialysis (with reference to Kt/V) and weight change as predictors of nutritional deterioration, hospitalization or death (21,22).

The severity of the disease COVID-19 was classified according to the WHO as critical (requires life sustaining treatment, acute respiratory distress syndrome, sepsis, septic shock), severe (oxygen saturation < 90 % in ambient air, pneumonia, severe respiratory distress) or non-severe (absence of signs of serious or critical illness) (5). The days of hospital admission were recorded if there were any.

The patients were divided into two groups based on their vital prognosis: the exitus group, which included patients who passed away during the acute phase of COVID-19, and the survivor group, consisting of patients who survived.

SAMPLE SIZE

Assuming an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a bilateral test, 17 subjects were required in the first group and 3 subjects in the second group to detect a difference equal to or greater than 10 units of body mass index (BMI). It is assumed that the common standard deviation is 5, and a follow-up loss rate of 30 % was considered. The sample size calculation was performed using the GRANMO sample size calculator Version 7.12 April 2012, from the Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona (Spain).

DATA PRESENTATION AND STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables are presented as mean and standard deviation, while categorical variables are presented as absolute value and corresponding frequency (%). Univariate analysis was conducted to study the relationship between *exitus* as the independent variable and the clinical characteristics of the patients, identifying markers that could predict or impact the prognosis of COVID-19. The Mann-Whitney/Wilcoxon rank-sum test was used for non-parametric unpaired continuous variables, and the Fisher's exact test was used for non-parametric unpaired categorical variables. Subsequently, a binary logistic regression was performed with *Exitus* (yes/no) as the outcome variable and the variables age, sex, BMI, TG, FTI, LTI, Ferritin, and TSI as independent variables. The statistical analyses were conducted using software packages available for this type of study, such as "R" version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

ETHICAL CONSIDERATIONS

The study was authorized by the Ethics Committee for Research with Medicinal Products of the CEIM Hospital Universitario y Politécnico La Fe, and the Research Ethics Committee of the Universidad de Murcia. The handling of patient data, generated during the course of the research project, complied with Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and the Council of 27 April 2016 on Data Protection (GDPR) and Organic Law 3/2018 of 5 December on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights. In the patient database, personal identification data were dissociated from clinical care data. This is a retrospective study without intervention on the patient and with data protection, therefore the informed consent of the patients was waived.

RESULTS

Between March 2020 and April 2021, 189 patients received chronic HD treatment in the hospital unit. Of these, 22 patients were diagnosed with COVID-19 (12 %) in that period. Of the 22 patients affected by COVID-19, SARS-CoV-2 was diagnosed by a positive PCR in 19 patients, and by symptomatic disease with positive serology in 3 patients. Mean age (SD) was 71 (11.6) years, 10 were women, 2 were living in a nursing home and the rest in their family homes. The Charlson index was 6.59 (2.32) points, diabetes mellitus 10, HD vintage 51.6 (40.84) months; 2 patients had previously received a kidney transplant that was currently non-functioning, 16 had an arteriovenous fistula (AVF) as vascular access, and 6 had a central venous catheter (CVC). HD session time (minutes): mean dialysis session duration was 220.14 (23.4) minutes; baseline Kt/V single pool dose was 1.7 (0.39) and residual kt/v was 1.07 (0.90). It was observed that only 4 patients retained residual renal function, therefore the analysis was not relevant.

The evolution of COVID-19 patient disease is showed in table I.

The different variables of patients with worse prognosis, *exitus*, were analyzed in comparison to those who survived, survivor. The general characteristics by group are shown in table II.

Of the 22 included patients, 16 had undergone body composition measurements (BCM) 6 months prior to the infection, and 6 months after the infection. The differences in body composition were analyzed between the *exitus* group and the survivor group. The results are shown in table III.

Differences between groups in serum levels of various variables related to patient's nutritional status were analyzed. The results are shown in table IV.

DISCUSSION

In the present study, we analyzed the nutritional characteristics of patients undergoing chronic HD treatment diagnosed with COVID-19 prior to vaccination. The results demonstrate

Table I. Evolution of COVID-19 in HD patients

Variables	COVID-19 patients <i>n</i> = 22
<i>Severity</i>	
Critical	5 (23 %)
Severe	5 (23 %)
Not severe	12 (54 %)
Pneumonia	8 (36 %)
Respiratory insufficiency	9 (41 %)
<i>Bacterial infection</i>	
Clinical suspicion	2 (9 %)
Microbiology	2 (9 %)
Acute phase reactants*	5 (23 %)
<i>Hospital admission (days)</i>	
N 13	11.46 (6.33)
<i>Exitus</i>	6 (27 %)

*Quantitative variables in mean (SD) and qualitative variables in absolute value (%). *Acute phase reactants: procalcitonin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, neutrophilic leukocytosis.*

that higher body mass index and fat mass index, lower baseline levels of triglycerides and ferritin are associated with increased mortality.

To date, no author has described the relationship between nutritional parameters and COVID-19 mortality in HD patients. The results of the present study remind us of the importance of diagnosis and adequate nutritional management in these patients. The implementation of such measures could reduce mortality in HD patients who become infected with SARS-CoV-2.

Eliminating CKD as a risk factor would decrease the percentage of the world's population at highest risk of severe COVID-19 from 22 % to 17 %. CKD therefore explains the increased risk of severe COVID-19 for approximately one in four high-risk people worldwide (23). In another systematic review of HD patients, Parra-Martos et al. (24) demonstrated that the mortality rate in this group of patients ranged between 20 % and 30 %, with risk factors being advanced age, multimorbidity, clinical fragility or weakness, male sex, and critical presentation of the disease, which is also reflected in the study by Jager-Kitty et al. (25). In our study the mortality rate of patients on HD also exceeds 20 % and is higher in men.

The findings reported in this study are consistent with others conducted in the general population, which show a relationship between higher body mass index and adipose tissue and mortality from COVID-19 (26).

However, there are also numerous studies reporting the phenomenon of "the obesity paradox in HD patients." According to Kamyar Kalantar-Zadeh et al. (27), their results showed that obese patients had lower mortality compared to those with normal weight or underweight.

Table II. Patient characteristics by group

Variable	Exitus group <i>n</i> = 6	Survivor group <i>n</i> = 16	<i>p</i>
Age	72.83 (8.04)	70.13 (12.82)	0.77
Gender			
Female	2 (33.3)	8 (50)	0.65
Male	4 (66.7)	8 (50)	
Charlson index	6.83	6.5	0.94
Vascular access			
AVF	6 (100)	10 (62.5)	0.59
CVC	0 (0)	6 (37.5)	
Hemodialysis vintage (months)	46.37 (37.80)	53.57 (42.94)	0.85
Diabetes <i>mellitus</i>	5 (83.3)	5 (31.3)	0.06
COPD	1 (16.7)	2 (12.5)	1
Ischemic heart disease	2 (33.3)	3 (18.8)	0.59
Vascular calcifications	4 (66.7)	13 (81.3)	0.59
Kt/V	1.6 (0.47)	1.74 (0.37)	0.58

Quantitative variables in mean (SD) and qualitative variables in absolute value (%). AVF: arteriovenous fistula; CVC: central venous catheter; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; K: dialyzer clearance of urea; t: dialysis time; V: urea volume of distribution, approximately equal to total body water.

Table III. Body composition by group

Variable	Exitus group <i>n</i> = 5	Survivor group <i>n</i> = 11	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	33.3 (3.48)	27.76 (4.86)	0.03*
FTI (kg/m ²)	23.4 (2.64)	14.65 (5.06)	0.005*
LTI (kg/m ²)	9.18 (2.58)	11.94 (3.25)	0.18
Ext/Int water	1.17 (0.18)	1.06 (0.16)	0.53
Phase angle (°)	3.99 (0.85)	3.96 (1.31)	0.74
Weight change (kg)	-1.5 (7.36)	0.51 (1.92)	0.97

*Significant differences with *p* < 0.05 were observed. Variables are presented as mean (SD). BMI: body mass index; FTI: fat tissue index; LTI: lean tissue index.

Table IV. Serum values by group

Variable	Exitus group <i>n</i> = 6	Survivor group <i>n</i> = 15	<i>p</i>
Albumin (g/L)	3.8 (0.58)	3.86 (0.54)	0.85
TG (mg/dl)	82.6 (51.95)	135.53 (50.42)	0.04*
LDL (mg/dl)	44.9 (17.09)	68.77 (26.05)	0.08
Ferritin (ng/mL)	219.5 (126.41)	638.69 (460.09)	0.02*
Transferrin (mg/dl)	178.5 (32.23)	172.1 (41.03)	0.53

(Continues on next page)

Table IV (cont.). Serum values by group

Variable	Exitus group <i>n</i> = 6	Survivor group <i>n</i> = 15	<i>p</i>
TSI	20.67 (10.98)	35.73 (20.0)	0.06
PTH (pg/mL)	152.51 (140.18)	268.63 (179.30)	0.26
Calcium (mmol/L)	8.92 (1.04)	8.71 (0.87)	0.73
Phosphorus (mg/dl)	4.6 (1.31)	4.41 (0.96)	0.97
Vitamin D (ng/ml)	29.96 (4.23)	29.23 (15.84)	0.32
Folic acid (ng/ml)	8.62 (6.98)	10.55 (9.49)	0.95
pH	7.34 (0.15)	7.32 (0.07)	0.48
HCO ₃ (mEq/L)	23.12 (3.85)	22.91 (1.83)	0.49
C-RP (mg/dl)	13.11 (9.98)	22.08 (45.55)	0.47
Hemoglobin (g/L)	11.37 (1.18)	11.6 (1.33)	0.78
Creatinine (mg/dL)	6.44 (1.31)	7.62 (2.74)	0.36
Urea (mg/dL)	93.40 (24.79)	111.10 (33.85)	0.30

*Significant differences with $p < 0.05$. Variables are presented as mean (SD). TG: triglycerides; LDL: low density lipoprotein; TSI: transferrin saturation index; PTH: parathyroid hormone; pH: potential of hydrogen; HCO₃: bicarbonate; C-RP: C-reactive protein.

Additionally, Nirupama Ramkumar et al. (28) investigated the association between obesity and inflammation in patients with CKD, including those on HD. The results indicated that obesity was associated with lower levels of inflammatory markers, which could contribute to the observed higher survival in obese patients on HD. In a meta-analysis by Kamyar Kalantar-Zadeh et al. (29), they evaluated the association between obesity and mortality in hemodialysis patients. The results indicated an inverse relationship between BMI and mortality, supporting the existence of the “obesity paradox” in this population.

In the present study we observed that a higher BMI was associated with increased mortality from COVID-19. Obesity is a common nutritional disorder in advanced CKD, affecting between 20 % and 60 % of patients, and it is associated with higher overall comorbidity and particularly cardiovascular comorbidity. Central fat distribution is more sensitive to lipolytic stimuli and is accompanied by a pathological lipid profile (excess triglycerides and VLDL), hyperinsulinism, and peripheral resistance to insulin action, known as metabolic syndrome. These factors contribute to a chronic inflammatory state, oxidative stress, and impaired immune response, worsening the clinical course of COVID-19 (30).

In our study, better outcomes were observed in patients with higher baseline levels of ferritin and triglycerides, which could be attributed to a better baseline nutritional status compared to those who died. It is important to differentiate the interpretation of these determinations at baseline, related to nutrition, from the determination during the disease, related to inflammation. These determinations during the disease can be altered by the pres-

ence of inflammation and become markers of poor prognosis. Jahnvi Daru et al. (31), investigated the utility of serum ferritin as a marker of iron status in the presence of inflammation. It was found that ferritin levels are affected by inflammation and may not accurately reflect iron levels in the body, especially in cases of chronic inflammation. In a systematic review and meta-analysis by Karanvir Kaushal et al. (32), high levels of serum ferritin were associated with more severe disease and a negative/poor outcome in COVID-19. Therefore, serum ferritin level can serve as an important predictive biomarker in the management and triage of COVID-19 when determined during the disease. These studies provide preliminary evidence of the association between high levels of ferritin with an increased risk of unfavorable outcomes in patients with COVID-19.

Regarding the level of lipids, these may vary during the course of COVID-19, since lipidology is affected by both inflammation and organ damage caused by SARS-CoV-2 (33). In another study, Klaudia Kowalska et al. (34), focused on the impact of SARS-CoV-2 infection on lipid metabolism, showing a decrease in serum cholesterol levels, HDL-C, LDL-C, and abnormalities in triglycerides during the infection. There was a direct correlation between a decrease in these factors and the stage of the disease.

A noteworthy outcome from our investigation was the identification of a significant correlation between low baseline triglyceride levels and increased mortality in COVID-19-affected hemodialysis patients. This observation contributes to the ongoing discourse in the literature on lipid profiles in hemodialysis. While Gonz  les-Rubianes et al. (35) and Chang et al. (36) delve

into various lipid aspects in hemodialysis, our emphasis on the connection between low triglyceride levels and mortality adds a nuanced perspective to this complex scenario. This contrasts with findings from studies like Xie et al. (37), which proposes an direct association between mortality and specific lipids in patients with kidney disease. The conflicting results underscore the intricacies of these relationships, emphasizing the necessity for further investigations to elucidate the distinct role of triglycerides in the context of COVID-19 among hemodialysis patients.

STUDY LIMITATIONS

This study has several limitations. Firstly, the sample size is small and requires further studies for confirmation. Additionally, being an observational, descriptive, and retrospective study, some analytical and body composition determinants were not available for all patients. The high risk of suffering from COVID-19 for HD patients marks the need to receive the vaccine. Therefore, at the time the study was proposed, it was not ethical to delay vaccination. The data had to be collected retrospectively. It would have been preferable to conduct a prospective study; however, for these reasons, the present study is retrospective with the known limitations of this methodology.

CONCLUSION

In chronic hemodialysis patients, the mortality rate for COVID-19 is high, exceeding 20 %. Both higher body mass index and fat mass index, lower baseline levels of triglycerides and ferritin are associated with increased mortality on COVID-19. The baseline nutritional status of patients undergoing chronic hemodialysis may influence the prognosis of SARS-CoV-2 infection.

REFERENCES

- WHO characterizes COVID-19 as a pandemic - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/en/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>
- Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):855. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3
- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2023;13(1):1-150. DOI: 10.1038/ki.2009.188
- Radius P. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en España 2022 [Internet]. Available from: <https://www.seden.org/documentos/la-enfermedad-renal-cronica-erc-en-espana-2022>
- García-Maset R, Bover J, Segura De La Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada Del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nephrology* 2022;42(3):233-64. DOI: 10.1016/j.nefro.2022.07.003
- Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(7):1409-15. DOI: 10.1681/ASN.2020040470
- Lano G, Braconnier A, Bataille S, Cavaille G, Moussi-Frances J, Gondouin B, et al. Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clin Kidney J* 2020;13(5):878-88. DOI: 10.1093/ckj/sfaa199
- Li P, Guan Y, Zhou S, Wang E, Sun P, Fei G, et al. Mortality and risk factors for COVID-19 in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Science Progress* 2022;105(3):00368504221110858. DOI: 10.1177/00368504221110858
- Kakkanattu TJ, Sankarasubaiyan S, Yadav AK, Kundu M, Gowda Bg M, Kumar V, et al. Outcome and Determinants of Outcome of COVID-19 Infection Among Hemodialysis Patients: Findings From a National Dialysis Network Program in India. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1429-32. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.003
- Ishimura E, Okuno S, Kim M, Yamamoto T, Izumotani T, Otoshi T, et al. Increasing body fat mass in the first year of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1921-6. DOI: 10.1681/ASN.V1291921
- Gallar Ruiz P, Gallar-Ruiz P, Digioia C, Lacalle C, Rodríguez Villareal I, Rodríguez-Villareal I, et al. Body composition in patients on haemodialysis: relationship between the type of haemodialysis and inflammatory and nutritional parameters. *Nefrol Engl Ed* 2012;32(4):467-76. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Mar.11219
- Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes & Metabolism* 2021;47(2):101178. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.005
- Panzetta G, Abaterusso C. Obesity in dialysis and reverse epidemiology: true or false? *G Ital Nefrol* 2010;27(6):629-38.
- Okuno S. Significance of Adipose Tissue Maintenance in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nutrients* 2021;13(6):1895. DOI: 10.3390/nu13061895
- Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998;53(3):773-82. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00812.x
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-81. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016
- Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2009;53(2):298-309. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.09.018
- Maduell F, Sigüenza F, Caridad A, López-Menchero R, Miralles J, Serrat F. Efecto rebote de la urea: influencia del volumen de distribución de la urea, tiempo de diálisis y aclaramiento del dializador. *Nefrología* 1994;14:189-94
- Mayne KJ, Lees JS, Herrington WG. Bioimpedance in CKD: an untapped resource? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023;38(3):583-5. DOI: 10.1093/ndt/gfac275
- Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One* 2017;12(3):e0173515. DOI: 10.1371/journal.pone.0173515
- Blumberg Benyamini S, Katzir Z, Biro A, Cernes R, Shalev B, Chaimy T, et al. Nutrition assessment and risk prediction in dialysis patients-a new integrative score. *J Ren Nutr* 2014;24(6):401-10. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.05.001
- Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2020;76(3 Suppl 1):S1-107. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
- ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2020;36(1):87-94. DOI: 10.1093/ndt/gfaa314
- Parra-Martos L, Cobacho-Salmoral O, Martínez-Urbano J, Crespo-Montoro R, Parra-Martos L, Cobacho-Salmoral O, et al. COVID-19 in the dialysis patient: A systematic review. *Nephrology Nursing* 2021;24(4):351-63. DOI: 10.37551/s2254-28842021030
- Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98(6):1540-8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.006
- Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:780872. DOI: 10.3389/fendo.2022.780872
- Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005;81(3):543-54. DOI: 10.1093/ajcn/81.3.543

28. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2004;14(4):201-7.
29. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, et al. The Obesity Paradox and Mortality Associated With Surrogates of Body Size and Muscle Mass in Patients Receiving Hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2010;85(11):991-1001. DOI: 10.4065/mcp.2010.0336
30. Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46(3):101807. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101807
31. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1634S-9S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155960
32. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care* 2022;67:172-81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.09.023
33. Jin H, He J, Dong C, Li B, Ma Z, Li B, et al. Altered Lipid Profile Is a Risk Factor for the Poor Progression of COVID-19: From Two Retrospective Cohorts. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:712530. DOI: 10.3389/fcimb.2021.712530
34. Kowalska K, Sabatowska Z, Forycka J, Mlynarska E, Franczyk B, Rysz J. The Influence of SARS-CoV-2 Infection on Lipid Metabolism—The Potential Use of Lipid-Lowering Agents in COVID-19 Management. *Biomedicines* 2022;10(9):2320. DOI: 10.3390/biomedicines10092320
35. Gonzáles-Rubianes DZ, Figueroa-Osorio LK, Benites-Zapata VA, Pacheco-Mendoza J, Herrera-Añazco P. Utility of TG/HDL-c ratio as a predictor of mortality and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: A systematic review. *Hemodial Int* 2022;26(2):137-46. DOI: 10.1111/hdi.12981
36. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):591-602. DOI: 10.2215/CJN.08730816
37. Xie Q, Shang D, Wang Y, Zhang M, Chen Y, Xu R, et al. The Association between Baseline Serum Lipids and Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Blood Purif* 2022;51(2):101-10. DOI: 10.1159/000513945



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Association of diet quality and body mass index in Mexican adults: a pseudo-panel analysis

Asociación de la calidad de la dieta y el índice de masa corporal en adultos mexicanos: un análisis de pseudopanel

Sandra Pérez-Tepayo¹, Sonia Rodríguez-Ramírez¹, Mishel Unar-Munguía¹, Teresa Shamah-Levy²

¹Centro de Investigación en Nutrición y Salud y ²Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. Mexico

Abstract

Introduction: most studies that analyze the relationship between diet quality and obesity have a cross-sectional design; an alternative with repeated cross-sectional data is a pseudo-panel design.

Objective: to estimate the association between trends in dietary patterns, defined by a diet quality index, and body mass index (BMI) of Mexican adults between 2006 and 2016.

Methodology: a pseudo-panel analysis was performed using data from cross-sectional surveys: National Health and Nutrition Surveys of Mexico (ENSANUTs) 2006 and 2012 and the Midway National Health and Nutrition Survey 2016 (ENSANUTMC). Cohorts ($n = 108$) were constructed by grouping adults 20-59 years old by sex (men $n = 6,081$ and women $n = 11,404$), education level, and year of birth. The association between diet quality (defined with the Healthy Eating Index-2015) and BMI was estimated using a fixed effects model, adjusting for sociodemographic characteristics.

Results: a one-point increase in the proportion of women with high diet quality was associated with 4.1 points lower BMI ($p = 0.014$) compared with women with low diet quality when excluding sub-reporters of energy, the same association is observed when physical activity is included in the model. No association was found between diet quality and BMI in men, possibly because of the existence of latent classes within sociodemographic strata, therefore diet quality is inversely associated with BMI only in some categories of sociodemographic strata.

Conclusions: these results contribute to the evidence in the longitudinal analysis between diet and BMI, highlighting the importance of differentiating the population by sex and sociodemographic characteristics. These results are input for public policy creation that promotes improving the quality of the population's diet as part of multisectoral strategies to reduce overweight and obesity in Mexican adults.

Keywords:

Diet quality. Body mass index. Pseudo-panel. Mexican adults.

Received: 29/09/2023 • Accepted: 30/01/2024

Acknowledgements: we are grateful for the support received from the National Council of Science and Technology in Mexico (CONACYT by its acronym in Spanish).

Conflicts of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Pérez-Tepayo S, Rodríguez-Ramírez S, Unar-Munguía M, Shamah-Levy T. Association of diet quality and body mass index in Mexican adults: a pseudo-panel analysis. *Nutr Hosp* 2024;41(3):636-648
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04974>

Correspondence:

Sonia Rodríguez-Ramírez. Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad, 655; Col. Santa María Ahuacatitlan. 62100 Cuernavaca, Morelos. Mexico
e-mail: scrodrig@insp.mx

Resumen

Introducción: muchos estudios que analizan la relación entre calidad de la dieta y obesidad son transversales; una alternativa con datos transversales repetidos es el diseño de pseudopanel.

Objetivo: estimar la asociación entre patrones alimentarios definidos mediante un índice de calidad de la dieta y el índice de masa corporal (IMC) en adultos mexicanos entre 2006 y 2016.

Metodología: se realizó un análisis de pseudopanel utilizando datos de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición de México (ENSANUTs) de 2006 y 2012 y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino de 2016 (ENSANUTMC). Se construyeron cohortes ($n = 108$) agrupando datos de adultos entre 20 y 59 años, por sexo (hombres $n = 6,081$, mujeres $n = 11,404$), nivel de escolaridad y año de nacimiento. La asociación entre calidad de la dieta (definida mediante el Índice de Calidad de la Dieta 2015) y el IMC se estimó con un modelo de efectos fijos, ajustado por características sociodemográficas.

Resultados: un aumento de 1 punto en la proporción de mujeres con calidad de dieta alta se asoció con 4,1 puntos menos de IMC ($p = 0,014$) comparado con las mujeres con calidad de dieta baja; al excluir a las subreportadoras de energía, la misma asociación se observó incluyendo la actividad física al modelo. No se encontró asociación entre calidad de dieta e IMC en los hombres, posiblemente debido a la existencia de subgrupos dentro de los estratos sociodemográficos, lo cual hace que la calidad de la dieta esté inversamente asociada al IMC solo en algunas categorías de los estratos.

Conclusiones: estos resultados contribuyen a la evidencia longitudinal entre dieta e IMC, destacando la importancia de estratificar por sexo y características sociodemográficas. Los resultados son un insumo para crear políticas públicas que promuevan mejorar la calidad de la dieta como parte de estrategias multisectoriales para disminuir el sobrepeso y la obesidad en los adultos mexicanos.

Palabras clave:

Calidad de la dieta.
Índice de masa corporal.
Pseudopanel. Adultos
mexicanos.

INTRODUCTION

The prevalence of overweight and obesity has increased globally in all regions and age groups of the population (1). In 2022, a combined prevalence of overweight and obesity of 75.2 % in adults was higher in women than in men, 76.8 % vs 73.5 %, respectively (2).

Among the proximal factors associated with the increase in this prevalence, high-energy dietary patterns have been identified, characterized by excessive intake of certain food groups such as fats, sugars, and salt, as well as decreased physical activity, as determinants of a positive energy balance that give rise to the appearance of obesity (3). However, these elements do not completely predict the phenomenon, since they are permeated by multiple factors specific to the individual, both of a socioeconomic, political, and demographic nature, climate change, as well as biological and cultural aspects that contribute to the development of environments that promote obesity (4).

The quality of the population's diet has also been evaluated, giving a score to nutrients and food groups according to adherence to a greater or lesser extent to dietary patterns considered optimal based on nutritional recommendations and food guides from different countries (5). Different indices have been proposed to estimate the diet quality. One is the Dietary Quality Index developed to evaluate important nutrients such as fiber and vitamin C (6), other are the Dietary Quality Index-International, which was designed to explore diet quality in all countries (7), and the Healthy Eating Index (HEI), validated in different age groups including adults, which has been used to relate diet quality to health outcomes, including obesity (8). In Mexico, it has been demonstrated that the diet quality has been more deficient in men with high socioeconomic status, urban areas, the northern region, young adults (20-39 years old) (9) and low education level (10).

Although the evidence about the influence of obesity on health is strong (11), the results about the association between diet quality and BMI have been inconsistent (5). To our knowledge in Mexico and other countries, most studies that analyze the

relationship between diet quality and obesity have a cross-sectional design. This type of study does not allow causality to be established, nor does it allow control by variables fixed over time, often unobserved, such as culture, food and environment, among other characteristics that could influence exposure and outcome. Therefore, longitudinal or panel designs that follow up the same individuals and allow controlling for unobserved characteristics that are invariant over time would be very useful. However, worldwide there are few longitudinal studies with diet and anthropometry data in representative samples, so an alternative when repeated cross-sectional data are available is a pseudo-panel design.

Based on the above, the objective of this study was to estimate the association between trends in diet quality and BMI of Mexican adults in the years 2006, 2012, and 2016, through pseudo-panels, using national cross-sectional surveys.

METHODOLOGY

An analysis of pseudo-panels was carried out, built with data on adults aged 20-59 years old from the National Surveys of Health and Nutrition of Mexico (ENSANUT) 2006 and 2012 and the Midway National Survey of Health and Nutrition 2016 (ENSANUTMC), the details of the methodology of these surveys have been described in other documents (12-14). The ENSANUTs have similar designs that allow them to be comparable. They collect health, diet, anthropometry, and sociodemographic data periodically in a different cross-sectional sample on each occasion, so it is not possible to carry out a panel study. However, all the ENSANUT have the same type of probabilistic, multi-stage, and cluster sampling, which allows representativeness to be maintained at the national level and in urban and rural areas. In this way, individuals sharing similar characteristics can be grouped and followed up at different points in time, if the grouping characteristics remain constant (15). Pseudo-panel models make it possible to follow cohorts over time in repeated cross-sections,

generating time series for the means of the subgroups to be estimated, which can be analyzed as panel data (16). The main difference with a panel design is that we do not work with individuals but with groups of individuals or synthetic cohorts that share common and invariant characteristics over time (15). We grouped the participants by sex, year of birth, and education level to form these cohorts, which constitute the unit of analysis in this study.

STUDY POPULATION

After a cleaning process in the diet databases, we obtained a sample with valid data from 21,796 adults aged 20–59 years old ($n = 14,040$ in 2006; $n = 2,027$ in 2012 and $n = 5,729$ in the year 2016), the details of the cleaning process are described in another document (9).

In the resulting sample ($n = 21,796$), a second cleaning process was carried out, in which those who did not have complete variables to form the cohorts ($n = 73$ without schooling data) or the main analysis variables were excluded ($n = 68$ without weight or height data). Those who were not born between 1957 and 1986 ($n = 4,170$) were excluded, because they did not have the age for the analysis (20–59 years) in the three years of the survey and following the recommendation that cohorts must be maintained and analyzed at least three at points in time to have sufficient variation (17). The final sample for the formation of the cohorts and statistical analyzes was 17,485 individuals, a sensitivity analysis was performed excluding 253 (1.44 %) participants without physical activity data (Fig. 1).

The observations of the final sample ($n = 17,485$) were grouped into five-year birth periods (1957–1961, 1962–1966, 1967–1971, 1972–1976, 1977–1981, 1982–1986) and schooling was categorized into low, medium, and high education level, this to have the largest possible number of observations in each cohort and have better precision in the estimates (18). We ob-

tained 108 cohorts: 6 birth categories, 2 sex categories (men and women), and 3 education level categories in the 3 years of analysis (2006, 2012, and 2016).

A sub-sample was also determined in which data with energy under-reporting were excluded. First, the estimated energy requirement (EER) was calculated using the formulas for adults aged ≥ 19 , proposed by the Institute of Medicine of the United States, considering the nutritional status of the population (19), and the factors of physical activity for people with low physical activity in men and women, respectively, this according to the level of physical activity of this population, found in other studies (20). Subsequently, the Energy Intake (EI) ratio was estimated about the EER, dividing the reported EI by the EER, multiplied by 100 ($EI / EER \times 100$). Next, the distribution and standard deviation (SD) of these variables were estimated, and finally, data below -1 SD for each sex and age group were defined as under-reports (21).

DIET QUALITY

The independent variable was the diet quality, which was obtained through an adaptation of the Healthy Eating Index 2015 (HEI-2015), the details to calculate it are described in another document (6). Briefly, the diet data analyzed were obtained by the ENSANUT through a semi-quantitative food frequency questionnaire, covering seven days before the interview, this instrument has been previously validated and described (22). The HEI-2015 was obtained by the sum of 13 components of the diet, nine are food groups or nutrients that are recommended to be maintained or adjusted in the diet, called adequacy components (total fruits, whole fruits, total vegetables, green vegetables and legumes, whole grains, dairy, total protein, seafood and plant protein and fatty acids). The four remaining components are foods groups or nutrients that are recommended to be moderated in the diet, called moderation components (refined grains, sodium, added sugar, and saturated fat). Each component is scored on a scale

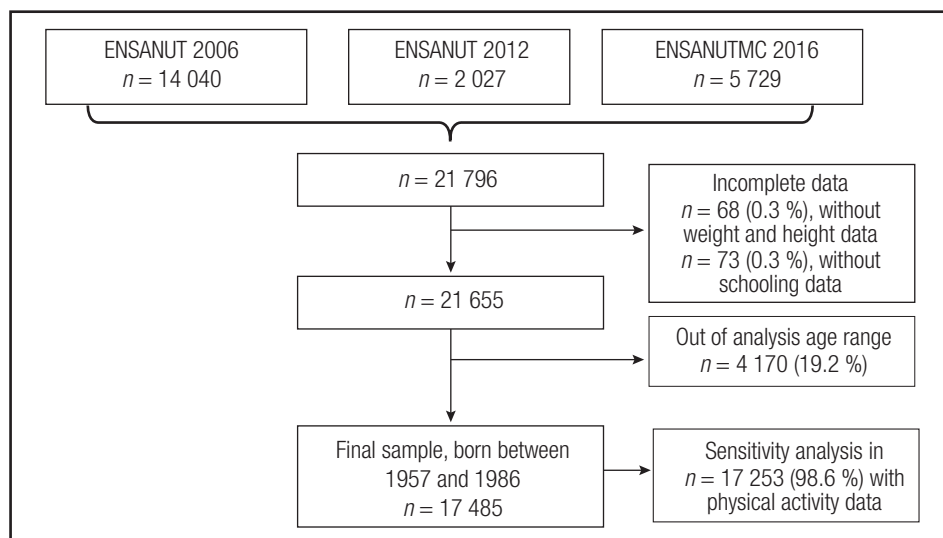


Figure 1.

Identification of the adult population sample for analysis.

of 0-5 or 0-10, according to the consumption of established portions (23), the cut-off points for sodium, saturated fat, and added sugar were adapted, according to the recommendations of the World Health Organization (WHO) (24). Finally, the sum of 13 components was performed and a score between 0 and 100 was obtained, where 100 represents a better diet quality (23).

In the HEI-2015 *per se*, the energy consumed by each participant (including alcohol intake) is considered, so from the determination of the diet quality, an adjustment is made for energy intake. We worked with the index score continuously (from 0 to 100) and dichotomously, classifying the participants into low and high diet quality (below and above the mean diet quality in men and women respectively).

BODY MASS INDEX

Weight and height were measured by trained and standardized personnel using electronic scales, with a precision of 0.1 kg, and stadiometers with a precision of 0.1 cm, with these variables, the body mass index (BMI) was determined.

The dependent variable was the BMI, which was obtained by dividing the weight in kilograms by the square of the height in meters ($BMI = \text{weight (kg)} / [\text{height m}^2]$). BMI data were considered valid between 10 and 58 kg/m², according to the criteria that have been used in official studies of the ENSANUT (12).

SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES

Sex

Sex information female/male was considered.

Age

Age was considered continuously (in years) and in two categories (20-39 and 40-59 years), because it has been described that both diet and BMI are different at different ages (25).

Education level

It was asked the highest educational level and grade achieved, which was categorized into low (primary or less), medium (secondary), and high (from high school or equivalent studies) education level.

Socioeconomic status (SES)

It was determined in the ENSANUT as an index of household welfare conditions, which is constructed through principal component analysis with variables that represent the

characteristics of the dwelling and the possession of household goods. The complete methodology is described on another side (26). We categorized the index into SES tertiles (low, medium, and high).

Area and region of residence

The area was classified according to the number of inhabitants, $\geq 2,500$ for urban and $< 2,500$ for rural.

The 32 states of Mexico were categorized into 4 regions: North, Center, Mexico City, and metropolitan areas, and South, according to their geographic location (27).

Marital status

The participants were asked about their marital status. Three categories were made: a) single; b) married or partnered (living as a couple with or without children); and c) separated, divorced, or widowed.

Employment

Through a questionnaire, the participants were asked about their paid work activity in the last seven days, the answers were categorized into two categories: if they worked and if they did not work.

Physical activity

Through the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-short) used in ENSANUT asked about activities in the last seven days, participants were categorized as active (> 300 minutes of moderate to vigorous activity per week) inactive (< 50 minutes per week) and moderately active (150-300 minutes per week). This variable was used in the sensitivity analysis, since physical activity data was available in 17,253 (98.6 %).

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive analyses were carried out to characterize the cohorts; for each variable of interest the average per cohort was estimated in the case of continuous variables and the average proportions for categorical variables. A t-test was performed to compare the means of diet quality, BMI, and sociodemographic characteristics between the male/female cohorts.

The association between diet quality and BMI was analyzed in the cohorts stratified by sex, keeping sociodemographic characteristics constant (area, region, SES, marital status, and employment), and an interaction effect with area and year of birth following the exploration of the behavior of the variables.

As the main model, a fixed effects model (model a) was used, with which it is assumed that the unobservable characteristics of the cohorts that explain the variation between them do not change over time.

$$(a) \overline{BMI}_{cest} = \beta_0 + \beta_1 \overline{HEI}_{High}_{cest} + \beta_2 \overline{AREA}_{cest} + \beta_3 \overline{REGION}_{Center}_{cest} + \beta_4 \overline{REGION}_{Mexico\ city}_{cest} + \beta_5 \overline{REGION}_{South}_{cest} + \beta_6 \overline{SES}_{Medium}_{cest} + \beta_7 \overline{SES}_{High}_{cest} + \beta_8 \overline{MARITAL\ STATUS}_{Married}_{cest} + \beta_9 \overline{MARITAL\ STATUS}_{Separated}_{cest} + \beta_{10} \overline{EMPLOYMENT}_{cest} + \sum_{i=1}^5 \alpha_i \overline{AREA}_{cest}^* \overline{BIRTH}_c + \sum_{j=1}^2 \rho_j \overline{D-EDUCATION}_e + \sum_{l=1}^5 \gamma_l \overline{D-BIRTH}_c + \sum_{j=1}^2 \delta_j \overline{D-SURVEY\ YEAR}_t + \epsilon_{cest}$$

Where c = year of birth (1957-1961, 1962-1966, 1967-1971, 1972-1976, 1977-1981, 1982-1986), e = education level (low, medium, high), s = sex (men, women) and t = survey year (2006, 2012, 2016).

The dependent variable is the average body mass index (BMI_{cest}) of the participants in the five-year birth cohort c , with education level e , with sex s , and survey year t .

And the exposure variable is the average of the diet quality index (HEI_{cest}) or the average proportion of participants with a high diet quality index. The adjustment variables are the average proportion of participants from the urban area ($AREA_{cest}$), and the average proportion of participants from each region ($REGION_{cest}$), compared with the northern region as a reference. The average proportion of participants with medium and high socioeconomic status (SES_{cest}) compared to low. The average proportion of participants married or separated ($MARITAL\ STATUS_{cest}$) compared to singles. The average proportion of participants with paid work ($EMPLOYMENT_{cest}$) compared to those who did not have paid work. The dummy variables of education level ($\sum_{i=1}^5 \alpha_i \overline{D-EDUCATION}_e$), year of birth ($\sum_{l=1}^5 \gamma_l \overline{D-BIRTH}_c$), and survey year ($\sum_{j=1}^2 \delta_j \overline{D-SURVEY\ YEAR}_t$) represent the fixed effects of the cohorts. The interaction between area and years of birth ($AREA_{cest} * BIRTH_c$). Finally, the error term ϵ_{cest} represents the unobserved characteristics fixed in time (28).

Sensitivity analyses were performed to assess the inclusion of physical activity in the model, as well as to assess the relationship between diet quality and BMI in the sub-sample excluding sub-reporters of energy intake.

For all analyses, a p -value < 0.05 was set to detect significant differences, and the SVY module of STATA statistical software version 13.0 was used to account for survey design.

RESULTS

Within the analysis cohorts, a larger sample size was observed for women than for men, as well as a larger sample size with low education level in the 2006 survey (Table I).

The mean age was 38 years in men and women; BMI and diet quality means were higher in women than in men; the proportion

of active men (69 %) was higher than that of women (56 %). A 13 % under-reporting of energy was identified in men and women (Table II).

ASSOCIATION OF DIET QUALITY AND BMI BY SEX IN THE COMPLETE SAMPLE

Among men, a one-point increase in the proportion living in urban areas in the 1957-1961 birth cohort was associated with 7.3 points lower BMI (kg/m^2) on average ($p < 0.001$) compared to men from rural areas. A one-point increase in the proportion of men in medium and high SES was associated with 5.3 points higher BMI ($p = 0.008$) and 2.9 points higher BMI ($p = 0.039$), respectively, compared with low SES men. A one-point increase in the proportion of married men was associated with a 4.2-point higher BMI ($p < 0.001$) and a one-point increase in the proportion of separated men with a 5.1-point higher BMI ($p = 0.005$), compared with singles. While an increase of one point in the proportion of men with medium and high education level was associated with 1.0 points and 1.9 points ($p < 0.05$) higher BMI than those with low education level, respectively (Table III).

Regarding women, an increase of one point in the proportion of those living in the center region of the country was associated with 3.8 points ($p = 0.02$) less BMI compared to women in the north region. And a one-point increase in the proportion of married women was associated with a 4.1-point higher BMI ($p = 0.04$) compared with single women (Table III).

INTERACTION BETWEEN AREA AND YEAR OF BIRTH IN THE COMPLETE SAMPLE

In rural men, most of the birth cohorts (except 1977-1981) had lower mean BMI ($p < 0.05$) compared to the oldest cohort (1957-1961). In women the relationship was the opposite; in the cohorts born in 1962-1966 and 1972-1976, they had a higher average BMI ($p < 0.05$), compared with the older cohort. In the urban area, the relationship is significantly opposite to that observed in the rural area, except in the 1977-1981 cohort for both men and women. The same trend was observed in the sub-sample (Table III).

ASSOCIATION OF DIET QUALITY AND BMI IN MEN AND WOMEN IN THE SUB-SAMPLE OF PLAUSIBLE ENERGY REPORTERS

In the men sub-sample, no significant association was observed between BMI and diet quality, while in women was observed that an increase in the proportion of the high diet quality category was significantly associated with 4.1 BMI points less ($p = 0.014$) compared to low diet quality (Table III). In addition, increasing the proportion living in urban areas by one point in the 1957-1961 birth cohort was associated with 6.4 points more BMI (kg/m^2) on average ($p = 0.002$) compared to women in the rural area.

Table I. Number of participants by birth cohort, sex, and education level by survey year (n = 108)

Females (n = 6 081)									
Birth cohort	Low education level n = 2 800			Medium education level n = 1 923			High education level n = 1 358		
	Survey year			Survey year			Survey year		
	2006	2012	2016	2006	2012	2016	2006	2012	2016
1957-1961	378	60	138	113	13	51	106	16	31
1962-1966	470	50	128	192	24	57	160	26	48
1967-1971	362	36	121	285	47	73	156	32	51
1972-1976	326	38	106	262	45	113	141	29	48
1977-1981	224	35	112	196	40	118	147	26	57
1982-1986	122	32	62	186	34	74	188	21	75
Total									
Males (n = 11 404)									
Birth cohort	Low education level n = 5 864			Medium education level n = 3 796			High education level n = 1 744		
	Survey year			Survey year			Survey year		
	2006	2012	2016	2006	2012	2016	2006	2012	2016
1957-1961	756	73	246	139	26	88	81	20	43
1962-1966	873	93	233	328	36	115	159	21	67
1967-1971	937	81	231	541	57	174	164	28	74
1972-1976	818	83	191	557	80	258	195	44	90
1977-1981	525	64	215	445	60	250	200	39	112
1982-1986	235	42	168	313	61	268	221	42	144
Total									

Tabla II. Sociodemographic characteristics of the cohorts by sex

Characteristics	Males <i>n</i> = 54 cohorts			Females <i>n</i> = 54 cohorts		
	Mean or proportion	SD	95 % CI	Mean or proportion	SD	95 % CI
Age (years) [†]	38.81	0.23	38.3, 39.2	38.20	0.19	37.8, 38.5*
Body mass index (kg/m ²) [†]	27.94	0.14	27.6, 28.2	29.04	0.13	28.7, 29.3*
Diet Quality (score) [†]	43.97	0.34	43.2, 44.6	46.63	0.34	46.2, 47.2*
Under-reporting of energy	0.13	0.01	0.11, 0.15	0.13	0.00	0.12, 0.14
<i>Area</i>						
Urban	0.77	0.01	0.75, 0.79	0.77	0.00	0.75, 0.79
Rural	0.23	0.01	0.20, 0.24	0.23	0.00	0.20, 0.24
<i>Region</i>						
North	0.23	0.01	0.20, 0.25	0.22	0.01	0.19, 0.24
Center	0.30	0.01	0.27, 0.32	0.30	0.01	0.27, 0.32
Mexico city	0.18	0.01	0.15, 0.20	0.18	0.01	0.15, 0.20
South	0.29	0.01	0.26, 0.31	0.30	0.01	0.27, 0.32
<i>Socioeconomic status</i> ¹						
Low	0.27	0.01	0.24, 0.29	0.26	0.00	0.24, 0.27
Medium	0.31	0.01	0.28, 0.33	0.33	0.01	0.30, 0.34
High	0.42	0.01	0.38, 0.44	0.41	0.01	0.38, 0.44
<i>Marital status</i>						
Single	0.18	0.01	0.15, 0.19	0.15	0.00	0.13, 0.17*
Married/partnered	0.77	0.01	0.75, 0.79	0.72	0.01	0.69, 0.73*
Separated/widowed	0.05	0.00	0.03, 0.06	0.13	0.00	0.11, 0.14*
<i>Employment</i> ²						
Yes	0.86	0.00	0.84, 0.88	0.38	0.01	0.36, 0.40*
No	0.14	0.00	0.11, 0.15	0.62	0.01	0.59, 0.63*
<i>Education</i> ³						
Low	0.35	0.01	0.32, 0.37	0.41	0.01	0.38, 0.43*
Medium	0.35	0.01	0.32, 0.37	0.33	0.01	0.31, 0.35*
High	0.30	0.01	0.27, 0.32	0.25	0.01	0.23, 0.27*
<i>Survey year</i>						
2006	0.30	0.01	0.27, 0.31	0.36	0.01	0.33, 0.37*
2012	0.37	0.01	0.33, 0.39	0.34	0.01	0.31, 0.36*
2016	0.33	0.01	0.30, 0.36	0.30	0.01	0.28, 0.33*
<i>Birth cohort</i>						
1957-1961	0.14	0.00	0.12, 0.15	0.13	0.00	0.11, 0.13
1962-1966	0.16	0.00	0.14, 0.18	0.18	0.00	0.16, 0.19
1967-1971	0.17	0.00	0.15, 0.19	0.17	0.00	0.15, 0.18
1972-1976	0.19	0.01	0.17, 0.21	0.18	0.00	0.16, 0.20
1977-1981	0.18	0.01	0.15, 0.20	0.15	0.00	0.14, 0.16
1982-1986	0.16	0.00	0.14, 0.18	0.19	0.00	0.16, 0.20
<i>Physical activity</i> ⁴						
Active	0.69	0.01	0.66, 0.72	0.56	0.01*	0.54, 0.58
Moderately active	0.05	0.00	0.04, 0.06	0.08	0.00	0.06, 0.09
Inactive	0.25	0.01	0.22, 0.27	0.35	0.01*	0.22, 0.27

[†]Means. ¹Tertiles of the principal component of household welfare conditions index. ²Paid work activity in the last 7 days. ³Schooling low: primary or less; medium: secondary; high: from high school or equivalent studies. ⁴Active: > 300 minutes of moderate to vigorous activity per week; inactive: < 50 minutes per week; moderately active: 150-300 minutes per week, including 98.6 % of the population with physical activity data. **p*-value < 0.05.

Table III. Association of diet quality and sociodemographic characteristics with body mass index (BMI)

Variables ²	Complete sample						Sub-sample of plausible energy reporters					
	Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 707 025			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 561 929			Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 703 342			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 575 260		
	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value
<i>Diet quality</i>												
Low		Reference			Reference			Reference			Reference	
High	-1.22	-4.0,1.5	0.38	-0.53	-4.1,3.1	0.77	-1.60	-4.0,0.7	0.18	-4.10	-7.3,-0.8	0.014
<i>Area</i>												
Rural		Reference			Reference			Reference			Reference	
Urban	-7.39	-9.6,-5.1	< 0.001	-0.50	-6.5,5.5	0.86	-8.03	-10.8,-5.2	< 0.001	6.40	2.4,10.3	0.002
<i>Region</i>												
North		Reference			Reference			Reference			Reference	
Center	-0.09	-1.9,1.7	0.92	-3.84	-6.2,-0.4	0.02	-0.84	-2.3,0.6	0.27	0.23	-2.6,3.1	0.86
Mexico city	2.24	-0.9,5.4	0.16	-1.47	-8.9,5.9	0.69	1.12	-2.0,4.3	0.47	-9.33	-14.9,-3.6	0.002
South	2.01	-1.7,5.8	0.29	-4.0	-9.0,0.8	0.10	0.53	-1.9,3.05	0.67	-6.27	-9.6,-2.9	< 0.001
<i>Socioeconomic status</i>												
Low		Reference			Reference			Reference			Reference	
Medium	5.32	1.4,9.2	0.008	3.35	-2.4,9.1	0.25	4.27	1.4,7.1	0.014	-3.92	-7.3,0.4	0.027
High	2.94	0.1,5.7	0.039	-0.63	-4.9,3.6	0.76	2.62	0.8,3.2	0.002	-4.45	-9.0,0.1	0.059
<i>Marital status</i>												
Single		Reference			Reference			Reference			Reference	
Married/partnered	4.23	1.9,6.4	< 0.001	4.13	0.1,8.2	0.04	3.83	2.2,5.4	< 0.001	1.99	-0.6,4.6	0.13
Separated/widowed	5.18	1.6,8.7	0.005	1.04	-3.6,5.7	0.65	4.02	0.9,7.0	0.011	2.13	-1.3,5.6	0.23
<i>Employment</i>												
Yes		Reference			Reference			Reference			Reference	
No	-1.14	-3.7,1.5	0.39	-1.51	-4.9,1.8	0.37	-1.29	-3.3,0.7	0.22	1.95	-1.4,5.3	0.28
<i>Education</i>												
Low		Reference			Reference			Reference			Reference	
Medium	1.03	0.1,1.9	0.027	-0.12	-0.9,0.7	0.76	0.82	0.1,1.4	0.014	-0.35	-1.3,0.6	0.46
High	1.97	0.5,3.4	0.009	1.26	-1.4,3.9	0.35	2.05	0.8,3.2	0.002	0.73	-1.2,2.7	0.46

(Continues on next page)

Table III (cont.). Association of diet quality and sociodemographic characteristics with body mass index (BMI)

Variables ²	Complete sample						Sub-sample of plausible energy reporters					
	Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 707 025			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 561 929			Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 703 342			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 575 260		
	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value
<i>Survey year</i>	Reference						Reference					
2006	Reference						Reference					
2012	0.83	0.2,1.4	0.006	1.53	0.9,2.1	<0.001	0.71	0.1,1.2	0.012	1.50	0.8,2.1	<0.001
2016	0.27	-0.4,1.0	0.47	0.83	-0.3,1.9	0.15	0.38	-0.3,1.1	0.30	2.91	1.6,4.1	<0.001
<i>Birth cohort</i>	Reference						Reference					
1957-1961	Reference						Reference					
1962-1966	-3.21	-4.9,-1.5	<0.001	3.47	1.1,5.7	0.004	-4.11	-6.3,-1.8	0.001	3.67	1.5,5.8	0.001
1967-1971	-2.81	-4.3,-1.3	<0.001	1.38	-0.9,2.8	0.066	-3.82	-6.0,-1.5	0.001	2.56	1.0,4.0	0.001
1972-1976	-3.21	-5.0,-1.3	0.001	3.32	1.3,5.3	0.001	-3.61	-5.9,-1.2	0.004	4.42	2.4,6.4	<0.001
1977-1981	-1.22	-2.9,0.4	0.15	0.72	-1.4,2.8	0.50	-1.62	-3.7,0.5	0.13	1.68	0.1,3.2	0.031
1982-1986	-3.23	-5.0,-1.4	0.001	1.68	-0.5,3.9	0.13	-3.74	-5.8,-1.6	0.001	2.61	0.3,5.0	0.028
<i>Birth cohort * Area</i>	Reference						Reference					
1957-1961	Reference						Reference					
1962-1966	4.76	2.0,7.3	<0.001	-5.13	-8.2,-2.0	0.002	5.93	2.8,8.9	<0.001	-5.2	-7.9,-2.4	<0.001
1967-1971	4.47	1.7,7.3	<0.002	-3.29	-5.3,-1.2	0.002	5.59	2.4,8.7	0.001	-4.6	-6.6,-2.5	<0.001
1972-1976	5.97	3.3,9.1	<0.001	-5.55	-8.2,-2.8	<0.001	6.08	2.4,9.7	0.001	-7.0	-9.6,-4.3	<0.001
1977-1981	2.17	-0.9,5.0	0.093	-2.96	-6.2,0.3	0.075	2.12	-1.0,5.2	0.18	-4.7	-7.0,-2.3	<0.001
1982-1986	4.58	1.2,7.7	0.003	-7.04	-10.4,-3.6	<0.001	4.90	1.5,8.2	0.005	-9.1	-12.3,-6.0	<0.001
Intercept	24.73	21.3,28.0	<0.001	28.97	20.4,37.4	<0.001	27.08	23.9,30.2	<0.001	28.60	22.2,34.9	<0.001
R ²	0.87		<0.001	0.90		<0.001	0.90		<0.001	0.93		<0.001

Model adjusted for sociodemographic characteristics (area, region, marital status, socioeconomic status, employment, education, survey year, birth cohort) and area *birth cohort interaction. Score of body mass index = kg/m².

When the physical activity was included as a covariate in the fixed effects model, adjusting for sociodemographic variables and the interaction between area and year of birth, no statistically significant association was found between diet quality and BMI in the male and female cohorts, a one-point increase in the proportion of men with moderately physical activity and inactive was associated with 5.2 points higher BMI ($p = 0.001$) compared with active men in the complete sample. In the sub-sample, it was observed that a one-point increase in the proportion of women with a high diet quality index was associated with 4.3 points lower BMI ($p = 0.007$) compared to women in the low diet quality index category and a one-point increase in the proportion of men with moderately physical activity was associated with 4.6 points higher BMI ($p = 0.001$) compared with active men (Table IV).

DISCUSSION

In this study we analyzed the association of diet quality with body mass index (BMI) in the adult population, using a pseudo-panel approach. We found that, in women with plausible energy reporting, an increased proportion of women with high diet quality was associated with lower BMI, compared with women with low diet quality. This result is consistent with other studies that have described an inverse association between diet quality and BMI in women (29,30). It is possible that no association was found in the complete sample because there is a high prevalence of those who under-report energy intake (26 %), which does not allow for estimating the real association of diet quality with BMI (31,32). Few studies have analyzed the association between diet quality and BMI using pseudo-panels and stratifying by sex, so it is not easy to compare our results. In a study similar to ours, a direct association was found between high-energy diet patterns and a higher BMI (33). Similarly, the authors suggest that dietary components, in addition to energy, play an important role in the increase of BMI.

Contrary to what has been described in some studies that found a negative association between diet quality and BMI in men and not in women (34,35) in our study we obtained this result only in women, even when physical activity was added. These differences could be due to the use of different methodologies to obtain dietary patterns (36). It is also possible that, in men, some components of the HEI-2015 are associated to a greater extent with BMI or attenuate the association, as has been seen with other health outcomes, such as type-2 diabetes, when excluding some components of indices of diet quality, the association was magnified or became non-significant (37). Another possibility is that within the sociodemographic strata there are latent classes, that is, the quality of the diet is inversely associated with the BMI, only in some categories of the strata, as was observed in a study Mexican adults, in which, inverse association was found only in men with a low educational level (10) or in another study that found an inverse association between the quality of the diet and BMI only when it was categorized into high and low BMI (29).

We found disagreement regarding BMI by area of residence since in men was observed that living in urban areas was sig-

nificantly associated with a lower BMI compared to rural areas, contrary to what has been described at the national level (25). The fact that this opposite trend has been observed only in men also emphasizes the importance of analyzing men and women separately.

Among the limitations of this study, the fact that we did not include more years of the survey stands out, because the method of collecting diet in the ENSANUT was not the same before 2006, so it was not able to use a dynamic model with lags as recommended in pseudo-panel analysis (16); however, the model that we used is a valid alternative when there are few points in time but sufficient units of analysis (38).

Another limitation is that the method of obtaining physical activity data is considered partially valid (39), so the role of this variable in the relationship between diet quality and BMI cannot be safely inferred. Possibly with the fixed effects model, the variable is not fully controlled since physical activity can change over time. However, in our study, when this variable was included in the main model, the association did not change, which could be a reflection that the relationship between diet quality and BMI is significant, even when it cannot be controlled by physical activity.

One of the strengths of this study is that the diet, anthropometry, and sociodemographic data were obtained by trained, standardized personnel and through validated instruments. Similarly, the diet quality index we used was validated in adults to explore diet quality about dietary recommendations and for analysis of health outcomes including obesity (23). Another strength is that the design of the surveys was considered, so the results can be considered representative of the population at the national level, and based on their design, they are comparable surveys.

Finally, the main strength of the pseudo-panel design concerning a linear regression model is that it reduces the possibility of bias due to the omission of variables that are fixed, since this methodology controls for unobservable heterogeneity invariant over time (28).

CONCLUSION

The increase in the quality of the diet was associated with a decrease in the BMI in women when energy sub-reporters are excluded. To our knowledge, this is one of the first national studies to analyze the association of diet quality with BMI in nationally representative samples, using the pseudo-panel approach. Further studies could analyze the association between diet quality and BMI in specific strata such as area of residence, as well as analyze the relationship with the components of HEI-2015. The results of this study can serve as a reference for future analyzes between diet and BMI, highlighting the importance of stratifying the population by sex and sociodemographic characteristics, and as an input for the creation of public policies that promote improving diet quality to reduce overweight and obesity in Mexican adult men and women.

Table IV. Association of diet quality and body mass index (BMI) adjusting for physical activity

Variables	Complete sample						Sub-sample of plausible energy reporters					
	Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 707 025			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 561 929			Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 703 342			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 575 260		
	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value
<i>Diet quality</i>												
Low		Reference			Reference			Reference			Reference	
High	-0.48	-3.1, 2.1	0.713	-2.05	-5.82, 1.71	0.27	-1.72	-3.72, 0.27	0.090	-4.30	-7.40, -1.20	0.007
<i>Area</i>												
Rural		Reference			Reference			Reference			Reference	
Urban	-7.07	-9.4, -4.6	< 0.001	1.39	-4.5, 8.3	0.54	-7.28	-9.73, -4.83	< 0.001	8.22	4.0, 12.4	< 0.001
<i>Region</i>												
North		Reference			Reference			Reference			Reference	
Center	-1.45	-3.0, 0.1	0.074	-1.39	-4.5, 1.73	0.37	-2.66	-4.1, -1.2	0.001	1.67	-1.3, 4.7	0.272
Mexico city	1.09	-1.3, 3.5	0.377	-7.03	-16.7, 2.6	0.15	-0.58	-3.2, 2.0	0.660	-13.8	-20.6, -7.11	< 0.001
South	0.80	-2.8, 4.4	0.661	-4.57	-9.3, 0.15	0.05	-1.39	-3.7, 0.9	0.234	-6.38	-9.4, -3.3	< 0.001
<i>Socioeconomic status</i>												
Low		Reference			Reference			Reference			Reference	
Medium	5.06	1.8, 8.2	0.003	0.67	-5.6, 6.9	0.83	3.27	1.1, 5.4	0.003	-5.75	-9.0, -2.4	0.001
High	1.08	1.0, 5.8	0.006	-0.49	-4.2, 3.2	0.79	1.63	-0.5, 3.8	0.137	-5.03	-8.9, -1.0	0.013
<i>Marital status</i>												
Single		Reference			Reference			Reference			Reference	
Married/partnered	4.41	2.3, 6.4	< 0.001	3.49	-0.7, 7.7	0.102	4.44	1.1, 5.4	< 0.001	1.51	-1.0, 4.0	0.240
Separated/widowed	6.21	2.4, 9.9	0.001	1.15	-4.1, 6.4	0.665	4.79	-0.5, 3.8	< 0.001	2.15	-1.6, 5.9	0.261
<i>Employment</i>												
Yes		Reference			Reference			Reference			Reference	
No	-0.99	-3.4, 1.4	0.418	-0.99	-4.8, 2.8	0.603	-0.23	-2.0, 1.5	0.798	2.48	-1.0, 5.9	0.161
<i>Education</i>												
Low		Reference			Reference			Reference			Reference	
Medium	0.70	-0.2, 1.6	0.153	-0.25	-1.1, 0.6	-0.56	0.39	-0.1, 0.9	0.157	-0.12	-1.1, 0.8	0.813
High	1.08	-0.5, 2.7	0.197	0.33	-3.0, 3.7	0.84	1.39	0.1, 2.5	0.024	0.80	-1.3, 2.9	0.459

(Continues on next page)

Table IV (cont.). Association of diet quality and body mass index (BMI) adjusting for physical activity

Variables	Complete sample						Sub-sample of plausible energy reporters					
	Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 707 025			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 561 929			Males <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 703 342			Females <i>n</i> = 54 (cohorts) <i>N</i> = 575 260		
	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value	β BMI	95 % CI	<i>p</i> -value
<i>Survey year</i>												
2006	Reference			Reference			Reference			Reference		
2012	0.61	-0.6,1.9	0.346	-0.33	-2.1,1.5	0.721	1.10	0.2,1.9	0.011	0.32	-0.7,1.4	0.549
2016	0.18	-1.5,1.9	0.831	0.01	-1.1,1.2	0.974	1.13	0.1,2.0	0.020	2.41	1.1,3.7	< 0.001
<i>Birth cohort</i>												
1957-1961	Reference			Reference			Reference			Reference		
1962-1966	-3.11	-4.9,-1.2	0.002	3.10	0.9,5.3	0.007	-4.52	-6.6,-2.4	< 0.001	3.55	1.3,5.8	0.003
1967-1971	-2.51	-4.1,-0.8	0.004	1.46	0.0,2.9	0.046	-3.29	-5.2,-1.3	0.001	2.35	0.6,4.0	0.008
1972-1976	-2.66	-4.6,-0.6	0.009	3.59	1.4,5.7	0.001	-3.23	-5.4,-1.0	0.005	4.53	2.6,6.4	< 0.001
1977-1981	-0.75	-2.5,0.9	0.390	1.05	-0.9,3.0	0.287	-1.00	-3.0,1.0	0.319	1.63	-0.1,3.4	0.078
1982-1986	-2.67	-4.4,-0.8	0.004	1.25	-0.8,3.3	0.242	-2.96	-4.8,-1.9	0.002	2.06	-0.2,4.3	0.082
<i>Birth cohort * Area</i>												
1957-1961	Reference			Reference			Reference			Reference		
1962-1966	5.01	2.3,7.7	< 0.001	-7.34	-7.3,-1.4	0.004	7.06	4.1,9.9	< 0.001	-5.0	-8.1,-2.0	0.002
1967-1971	4.62	1.8,7.3	0.001	-5.33	-5.3,-1.4	0.001	5.51	2.5,8.4	< 0.001	-4.4	-7.0,-1.9	0.001
1972-1976	5.57	2.5,8.5	< 0.001	-8.40	-8.4,-2.9	< 0.001	5.87	2.4,9.3	0.001	-7.2	-9.9,-4.5	< 0.001
1977-1981	2.20	-0.4,4.8	0.105	-6.31	-6.3,-0.5	0.020	1.78	-1.2,4.8	0.246	-4.8	-7.6,-2.0	0.001
1982-1986	4.71	1.7,7.7	0.003	-9.34	-9.3,-3.0	< 0.001	4.48	1.3,7.5	0.006	-8.5	-11.6,-5.4	< 0.001
<i>Physical activity</i>												
Active	Reference			Reference			Reference			Reference		
Moderately active	5.26	-3.1,6.1	0.001	-2.79	-5.6,0.0	0.056	4.64	2.5,6.7	0.021	-1.78	-4.7,0.9	0.004
Inactive	1.53	2.2,8.2	0.509	1.63	-3.5,6.7	0.526	3.16	0.5,5.8	< 0.001	-2.85	-6.4,2.8	0.447
Intercept	24.30	20.5,28.0	< 0.001	31.04	22.2,39.8	< 0.001	26.6	24.0,29.2	< 0.001	29.98	23.9,36.0	< 0.001
R ²	0.89		< 0.001	0.91		< 0.001	0.92		< 0.001	0.93		< 0.001

Model including 98.6 % of the population with physical activity data, adjusted for sociodemographic characteristics (area, region, marital status, socioeconomic status, employment, education, survey year, birth cohort), physical activity, and area * birth cohort interaction.

REFERENCES

- Alfaris N, Alqahtani AM, Alamuddin N, Rigas G. Global Impact of Obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2023;52(2):277-93. DOI: 10.1016/J.GTC.2023.03.002
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex* 2023;65:s238-47. DOI: 10.21149/14809
- Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blotière HM, Franks PW, Gunter M, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control* 2017;28(3):247-58. DOI: 10.1007/s10552-017-0869-z
- Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet* 2019;393(10173):791-846. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8
- Asghari G, Mirmiran P, Yuzbashian E, Azizi F. A systematic review of diet quality indices in relation to obesity. *Br J Nutr* 2017;117(8):1055-65. DOI: 10.1017/S0007114517000915
- Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: Capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc* 1994;94(1):57-64. DOI: 10.1016/0002-8223(94)92042-7
- Kim S, Haines PS, Maria Siega-Riz A, Popkin BM. The Diet Quality Index-International (DQI-I) Provides an Effective Tool for Cross-National Comparison of Diet Quality as Illustrated by China and the United States 1,2. *J Nutr* 2003;133:3476-84. DOI: 10.1093/jn/133.11.3476
- Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:1591-602. DOI: 10.1016/j.jand.2018.05.021
- Pérez-Tepayo S, Rodríguez-Ramírez S, Unar-Munguía M, Shamah-Levy T. Trends in the dietary patterns of Mexican adults by sociodemographic characteristics. *Nutr J* 2020;19(1):51. DOI: 10.1186/s12937-020-00568-2
- López-Olmedo N, Popkin BM, Mendez MA, Taillie LS. The association of overall diet quality with BMI and waist circumference by education level in Mexican men and women. *Public Health Nutr* 2019;22(15):2777-92. DOI: 10.1017/S136898001900065X
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Shamah Levy T, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J, Hernández Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSA-NUT MC2016).; 2016. Informe final de resultados. Cuernavaca (MX); 2016. Available from: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. Available from: <https://www.insp.mx/images/stories/ENSANUT/Docs/Ensanut2006.pdf>
- Gutiérrez J, Rivera-Dommarco JA, Shama-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, Ensanut 2012. Resultados Nacionales 2a ed.. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México; 2013. Available from: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012 ResultadosNacionales.pdf>
- Deaton A. Panel data from time series of cross-sections. *J Econom* 1985;30(1-2):109-26. DOI: 10.1016/0304-4076(85)90134-4
- Verbeek M, Vella F. Estimating dynamic models from repeated cross-sections. *J Econom* 2005;127(1):83-102. DOI: 10.1016/j.jeconom.2004.06.004
- Verbeek M, Nijman T. Can cohort data be treated as genuine panel data? *Empir Econ* 1992;17(1):9-23. DOI: 10.1007/BF01192471
- Gam I, Ben Rejeb J. Micro-economic analysis of domestic water demand: application of the pseudo-panel approach. *Environ Challenges* 2021;4:100118. DOI: 10.1016/J.ENV.2021.100118
- Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C.; 2005;185:202-3. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/10490>
- Hernández B, De Haene J, Barquera S, Monterrubio E, Rivera J, Shamah T, et al. Factores asociados con la actividad física en mujeres Mexicanas en edad reproductiva. 2003;14(4):235-45. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892003000900004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- McCrory MA, Hajduk CL, Roberts SB. Procedures for screening out inaccurate reports of dietary energy intake. *Public Health Nutr* 2002;5(6a):873-82. DOI: 10.1079/phn2002387
- Denova-Gutiérrez E, Ramírez-Silva I, Rodríguez-Ramírez S, Jiménez-Aguilar A, Shamah-Levy T, Rivera-Dommarco JA, et al. Validity of a food frequency questionnaire to assess food intake in Mexican adolescent and adult population. *Salud Publica Mex* 2016;58:617. DOI: 10.21149/spm.v58i6.7862
- Reedy J, Lerman JL, Krebs-Smith SM, Kirkpatrick SI, Pannucci TE, Wilson MM, et al. Evaluation of the Healthy Eating Index-2015. *J Acad Nutr Diet* 2018;118(9):1622-33. DOI: 10.1016/j.jand.2018.05.019
- WHO. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Geneva; 2003. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf
- Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Publica Mex* 2013;55(supl.2):s154. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800012
- Gutiérrez JP. Clasificación socioeconómica de los hogares en la ENSA-NUT 2012. *Salud Publica Mex* 2013;55:S341-6. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342013000800034&script=sci_arttext
- Tamayo Chuc DU, Hernández Chávez L. Distribución geográfica de las mexicanas con carrera de Nutrición y estado nutricional infantil ENSANUT 2012, ¿Hay correlación? *Rev Salud Pública y Nutr* 2016;15(4):0-4. Available from: <https://respyn.ua.nl/index.php/respyn/article/view/22>
- Russell JE, Fraas JW. An application of panel regression to pseudo panel data. *Mult Linear Regres Viewpoints* 2005;31(1):1-15. Available from: <http://mlrv.ua.edu/2005/Russell-Fraas-3.pdf>
- Sundararajan K, Campbell MK, Choi YH, Sarma S. The Relationship Between Diet Quality and Adult Obesity: Evidence from Canada. *J Am Coll Nutr* 2014;33(1):1-17. DOI: 10.1080/07315724.2013.848157
- Jessri M, Ng AP, L'Abbé MR. Adapting the Healthy Eating Index 2010 for the Canadian Population: Evidence from the Canadian National Nutrition Survey. *Nutrients* 2017;9(8). DOI: 10.3390/nu9080910
- Zulfarina MS, Sharif R, Mohd Sharkawi A, et al. Quality of energy intake in Malaysian adolescents: prevalence, characteristics, determinants and impact of implausible reporters. *Public Health Nutr* 2023;26(1):122-31. DOI: 10.1017/S1368980022000726
- Jessri M, Lou WY, L'Abbé MR. Evaluation of different methods to handle misreporting in obesity research: Evidence from the Canadian national nutrition survey. *British Journal of Nutrition* 2016;115:147-59. DOI: 10.1017/S0007114515004237
- Kwock CK, Park J. Dietary patterns and body mass indices among adults in Korea: Evidence from pseudo panel data. *Agric Econ (United Kingdom)*. 2015;46(2):163-72. DOI: 10.1111/agec.12148
- Drewnowski A, Fiddler EC, Dauchet L, Galan P, Hercberg S. Diet quality measures and cardiovascular risk factors in france: Applying the healthy eating index to the su.vi.max study. *J Am Coll Nutr* 2009;28(1):22-9. DOI: 10.1080/07315724.2009.10719757
- Drenowatz C, Shook RP, Hand GA, Hébert JR, Blair SN. The independent association between diet quality and body composition. *Sci Rep* 2014;4(1):1-6. DOI: 10.1038/srep04928
- Rodríguez-Ramírez S, Martínez-Tapia B, González-Castell D, Cuevas-Nasu L, Shamah-Levy T. Westernized and Diverse Dietary Patterns Are Associated With Overweight-Obesity and Abdominal Obesity in Mexican Adult Men. *Front Nutr* 2022;9(June):1-10. DOI: 10.3389/fnut.2022.891609
- Jacobs S, Harmon BE, Boushey CJ, Morimoto Y, Wilkens LR, Le Marchand L, et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Diabetologia* 2015;58(1):98-112. DOI: 10.1007/s00125-014-3404-8
- Devereux PJ. Small-sample bias in synthetic cohort models of labor supply. *J Appl Econom* 2007;22(4):839-48. DOI: 10.1002/jae.938
- Medina C, Barquera S, Janssen I. Validity and reliability of the International Physical Activity Questionnaire among adults in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2013;34(1):21-8. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892013000700003&lng=en&nrm=iso&tlng=en



Trabajo Original

Otros

Individualized nutritional intervention improves the nutritional status of liver cancer patients after transcatheter arterial chemoembolization

La intervención nutricional individualizada mejora el estado nutricional de los pacientes con cáncer de hígado después de la quimioembolización arterial transcatéter

Qian Sun¹, Huixi Yu², Tao You^{1,3}, Dong Zhang²

¹Department of Clinical Nutrition; ²Department of Interventional Medicine; ³Department of Gastrointestinal Surgery. The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University. Wen Zhou, People's Republic of China

Abstract

Introduction: to explore the effect of individualized nutritional intervention on the nutritional status of patients with liver cancer after transcatheter arterial chemoembolization (TACE).

Methods: 56 patients who underwent TACE in our hospital from March 2022 to March 2023 were selected as the study subjects. The patients were randomly divided into a control group (28 cases) and an intervention group (28 cases). The control group received routine dietary intervention, while the intervention group received individualized nutritional intervention. We analyzed the body mass index (BMI), nutritional risk screening 2002 (NRS 2002), nutritional status, liver function status, and incidence of complications in two groups of patients before TACE, 3 days after TACE, and 1 month after TACE.

Results: on the third day after TACE, the nutritional related indicators of both groups of patients showed a significantly decrease compared to those before TACE ($p < 0.05$), while the majority of liver function indicators significantly increased ($p < 0.05$). Compared with those at 3 days after TACE, the nutritional status of the intervention group patients significantly improved ($p < 0.05$) and liver function indicators significantly decreased ($p < 0.05$) 1 month after TACE. One month after TACE, all nutritional indicators in the intervention group were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$), and AST was significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). The incidence of gastrointestinal complications and electrolyte disorders in the intervention group were significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: individualized nutritional intervention can effectively improve nutritional status, improve liver function, and reduce the incidence of postoperative complications in liver cancer patients after TACE. It was worth promoting.

Keywords:

Liver cancer. TACE.
Individualized nutrition
intervention. Nutritional
status. Liver function.

Received: 10/01/2024 • Accepted: 04/03/2024

Author's contributions: Qian Sun, Huixi Yu, Tao You and Dong Zhang have contributed to this work. Qian Sun performed the background research, analyzed the data and wrote the manuscript. Huixi Yu and Tao You performed the data acquisition. Dong Zhang provided supervision, professional and academic support, and co-wrote the final draft of the manuscript.

Funding: this study was funded by the Project of Wenzhou Science and Technology Bureau (Y20220304).

Data availability statement: the data that support the findings of this study are available from the corresponding author, Dong Zhang, upon reasonable request.

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Sun Q, Yu H, You T, Zhang D. Individualized nutritional intervention improves the nutritional status of liver cancer patients after transcatheter arterial chemoembolization. *Nutr Hosp* 2024;41(3):649-656
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05136>

Correspondence:

Dong Zhang. Department of Interventional Medicine.
The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's
Hospital of Wenzhou Medical University. Building 109,
Xueyuan Road, Lucheng District. Wen Zhou, Zhejiang
Province. People's Republic of China.
e-mail: Mr_zhang1992@126.com

Resumen

Introducción: explorar el efecto de la intervención nutricional individualizada sobre el estado nutricional de los pacientes con cáncer de hígado después de la quimioembolización arterial (TACE).

Métodos: se seleccionaron como sujetos de estudio 56 pacientes sometidos a TACE en nuestro hospital entre marzo de 2022 y marzo de 2023. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en un grupo de control (28 casos) y un grupo de intervención (28 casos). El grupo de control recibió una intervención dietética rutinaria, mientras que el grupo de intervención recibió una intervención nutricional individualizada. Se analizó el índice de masa corporal (IMC), el cribado del riesgo nutricional 2002 (NRS 2002), el estado nutricional, el estado de la función hepática y la incidencia de complicaciones en dos grupos de pacientes antes de la TACE, 3 días después de la TACE y 1 mes después de la TACE.

Resultados: al tercer día después de la TACE, los indicadores relacionados con la nutrición de ambos grupos de pacientes mostraron una disminución significativa en comparación con los de antes de la TACE ($p < 0.05$), mientras que la mayoría de los indicadores de la función hepática aumentaron significativamente ($p < 0.05$). En comparación con los 3 días después de la TACE, el estado nutricional de los pacientes del grupo de intervención mejoró significativamente ($p < 0.05$) y los indicadores de la función hepática disminuyeron significativamente ($p < 0.05$) 1 mes después de la TACE. Un mes después de la TACE, todos los indicadores nutricionales del grupo de intervención fueron significativamente superiores a los del grupo de control ($p < 0.05$), y la AST fue significativamente inferior a la del grupo de control ($p < 0.05$). La incidencia de complicaciones gastrointestinales y trastornos electrolíticos en el grupo de intervención fue significativamente inferior a la del grupo de control ($p < 0.05$).

Conclusión: la intervención nutricional individualizada puede mejorar eficazmente el estado nutricional, mejorar la función hepática y reducir la incidencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer de hígado tras TACE. Merece la pena promoverlo.

Palabras clave:

Cáncer. TACE. Intervención nutricional individualizada. Estado nutricional. Función hepática.

INTRODUCTION

Liver cancer usually refers to primary liver cancer (PLC), which is one of the common cancers in China. Radical resection is the first choice for the early treatment of primary liver cancer, but the postoperative recurrence rate is high, and the disease will deteriorate rapidly once metastasis occurs, shortening the survival time of patients in the later stage (1,2). Because liver cancer was not easily recognized by patients, more than 80 % of patients have been classified as middle or advanced stage when they were treated (3). At present, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the main treatment for advanced liver cancer. TACE has the advantages of causing less trauma, being simple to perform, and having a low cost and quick recovery (4,5). Because TACE is characterized by repeated and multiple operations, there are a variety of adverse reactions, such as postoperative liver and kidney function impairment, post-embolization syndrome, nutrient absorption disorders and metabolic abnormalities in the body, nausea and appetite loss caused by chemotherapy drugs. Therefore, reasonable nutritional support is particularly important to improve the quality of life of liver cancer patients receiving TACE procedure. Relevant studies (6) have confirmed that patients with advanced liver disease can benefit from long-term nutritional intervention. Nutritional support is not limited to short-term nutritional support in the hospital, but long-term nutritional guidance after discharge is more important, and nutritional intervention should be carried out throughout the treatment period of TACE for patients with advanced liver cancer. In this study, individualized nutritional intervention was administered to patients with liver cancer after TACE to observe the changes of nutrition-related indicators and evaluate the effect of the intervention. The specific intervention methods and main research results were reported as follows.

METHODS

GENERAL INFORMATION

A total of 56 patients with primary liver cancer who received TACE procedure within a limited period and were admitted to the Department

of Interventional Medicine of our hospital from March 2022 to March 2023 were included in the study, and the patients were divided into a control group and an intervention group according to the random number table method. There were 28 patients in the control group, including 5 females and 23 males, aged 59.64 ± 10.50 years. There were 28 patients in the intervention group, including 5 females and 23 males, aged 55.82 ± 13.65 years. The sex distribution and age were comparable between the two groups, and there was no statistically significant difference in the basic data. This study protocol has been approved by the Ethics Committee of Biomedical Research Involving Humans of The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University (2022-K-250-02) and complies with the Declaration of Helsinki. Both the investigator and the patient or their entrustment provided signed informed consent.

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

The inclusion criteria for patients were as follows: 1) Middle-late clinical diagnosis of liver cancer. 2) The expression was clear, and the consciousness was clear. 3) All patients were treated with TACE. 4) Patients had no other major organ diseases or poorly controlled chronic diseases or metabolic diseases. 5) The physical activity status (PS) was 0-2 points, and the liver function Child classification was Grade A or B. 6) Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) is stage B or C. 7) Patients who are able to adhere to nutritional therapy and intervention for a long time, follow the guidance of nutritionists, and maintain long-term followers. 8) Patients who volunteered to join the study and provided informed consent. The exclusion criteria for patients were as follows: 1) Complicated with heart, lung, kidney or other serious organ dysfunction. 2) Treatments cannot be tolerated after TACE and serious complications occur. 3) Patients with other malignant tumors.

TREATMENT METHODS

All patients in the 2 groups received TACE within a limited time after admission. All TACE procedures were performed by

the same interventional medicine doctor. After local anesthesia, the right femoral artery or right radial artery was punctured, and a catheter was inserted into the proper hepatic artery using the modified Seldingers method. After angiography confirmed the tumor-supplying artery, a microcatheter was superselectively advanced to the target vessel, and chemotherapy drugs "Oxaliplatin + Raltitrexed" (the specific dosage was determined based on the body surface area and overall condition of the patient) were infused. Then, embolization of the tumor-supplying artery was performed using a mixture of epirubicin and iodized oil until the tumor was completely stained.

Control group nutrition

Patients were given routine nutritional intervention during the period of treatment, and nurses conducted nutritional risk screening within 24 hours of admission. The screening was conducted according to the Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002) scale (7). If the NRS-2002 score was < 3 , the review was conducted weekly; If NRS-2002 score was ≥ 3 , the doctor provided dietary guidance and treatment to the patient, and the nutritional intervention followed the five-step method (8). The responsible nurse provided health education and guidance once a week, explained dietary principles and misunderstandings, etc., and was followed up for 30 days.

Nutritional measures in the intervention group

Individualized nutritional intervention was added on the basis of the control group. A nutritional management group was established, which included the director of the interventional therapy department, the interventional therapy department manager, the nutritionists, and the nutrition specialist nurses. The director of the interventional therapy was responsible for training the team members. The tube bed doctor was responsible for patient selection and treatment. The nutritionists investigated the patients' dietary status (dietary requirements and actual intake). Patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) was used to evaluate the nutritional status of the patients. According to the current nutritional status and usual dietary preferences of patients, the selection of individualized nutrition intervention programs and nutritional pathways was formulated. At the same time, the patients were responsible for dietary guidelines during treatment, and if necessary, oral nutrition solution was given to supplement energy or intravenous nutritional supplemental energy. The nutritional program was dynamically adjusted according to the blood test indices of the patients. The nutritionists adjusted the patients' diet according to the surgical nutrition guidelines of the European Society for Parenteral Nutrition and the Clinical Guidelines for Parenteral Nutrition of the Chinese Society of Parenteral Nutrition (9,10). Nutrition specialist nurses were responsible for post-admission nutritional risk screening, bedside dietary education, monitoring changes in electrolytes and patient adverse reactions, and supervising the implementation of nutri-

tion programs. After the patient was discharged from the hospital, the nutritionist was responsible for the nutritional management of the patient. After one-on-one telephone follow-up was adopted, the nutritional intervention plan was adjusted according to the recovery after TACE and diet of the patient, the wrong eating habits were corrected, dietary guidance was provided, and the patient was reminded to return to the doctor regularly. After discharge, in order to ensure patient compliance, at least 1 patient and his family member were added to the WeChat group, the patient's eating content was recorded every day, and the patient was added to the WeChat group. Nutritionists provided reasonable guidance according to the patients' eating conditions, and regularly promoted health-related knowledge after TACE to improve patients' self-management and nursing ability.

OBSERVATION INDICES

BMI

When hospitalized patients were admitted, their height and weight were measured by fasting in the morning, and body mass index (BMI) was calculated according to their height and weight.

Nutritional risk screening

The nutritional risk screening scale (NRS 2002) was used to assess the nutritional risk of the patients before TACE, 3 days after TACE and 1 month after TACE. The screening scale consisted of 3 parts, and the total score was the sum of the 3 parts, with a total score of 7 points: impaired nutritional status score (0-3 points), disease severity score (0-3 points) and age score (total score plus 1 point for those older than 70 years old). The total score of screening ≥ 3 indicates nutritional risk, and nutritional programs need to be provided by a tube physician or nutritionist. A total score of < 3 indicated no nutritional risk and the date were reviewed one week later.

Nutritional and liver function related indicators

The electronic medical record system was used to query the blood test results of patients before TACE, 3 days after TACE, and 1 month after TACE, including hemoglobin (Hb), prealbumin (PA), total protein (TP), albumin (ALB), glutamic-pyruvic transaminase (ALT), glutamic oxaloacetic transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBil) and prothrombin time (PT), etc.

Incidence of complications

These complications included electrolyte disturbances (low potassium concentration, low sodium concentration, low chlorine

concentration), gastrointestinal complications (nausea, vomiting, diarrhea, bloating, constipation), metabolic related complications (hyperglycemia, low blood sugar), and abdominal or pleural effusion.

Child-Pugh grading

Child-Pugh classification is based on clinical biochemical indicators such as hepatic encephalopathy, ascites, TBil, albumin, prolonged prothrombin time, etc., and scores of 5-6 are classified as grade A, 7-9 as grade B, and 10-15 as grade C.

STATISTICAL ANALYSIS

The SPSS 22.0 statistical software was used. The measurement data of normal distribution were presented as ($\bar{x} \pm s$). The *t* test of two independent samples was used for comparison between groups. The repeated measurement data were analyzed by A one-way analysis of variance (ANOVA) with replicate measurements. Counting data were shown as cases (%), and the χ^2 test was used for inter-group comparison. The Wilcoxon rank sum test was used for rank information. $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

COMPARISON OF RELEVANT INDICATORS BEFORE INTERVENTION BETWEEN THE 2 GROUPS

There were no statistically significant differences in age, BMI, NRS or Child-Pugh score between the control group and the intervention group before intervention, as shown in table I.

COMPARISON OF NUTRITIONAL RISK SCREENING BEFORE AND AFTER INTERVENTION BETWEEN 2 GROUPS

There were 6 patients (21.43 %) with NRS scores ≥ 3 in the intervention group and 5 patients (17.86 %) in the control group before the TACE, and there was no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 0.113$, $p = 0.737$). One month

after TACE, there were 5 patients (17.86 %) with NRS ≥ 3 in the intervention group and 7 patients (25.0 %) with NRS ≥ 3 scores in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 0.424$, $p = 0.515$).

COMPARISON OF RELATED INDICES OF NUTRITION IN THE 2 GROUPS BEFORE AND AFTER INTERVENTION

According to the overall analysis (two-factor repeated-measures ANOVA), the difference in the time effect of each index was statistically significant ($p < 0.05$). Pound-wise comparison was combined with the main data analysis: Intra-group comparison: the nutrition-related indexes of patients in the control group and intervention group decreased first and then increased with the progress of treatment time, and significantly decreased 3 days after TACE compared with before TACE ($p < 0.05$); The nutritional indexes of the intervention group were significantly increased 1 month after TACE compared with 3 days after TACE ($p < 0.05$). Comparison between groups: The indexes of the intervention group were similar to those of the control group before TACE, and significantly improved compared with those of the control group 1 month after TACE ($p < 0.05$). The detailed comparison results are shown in table II.

COMPARISON OF LIVER FUNCTION INDICES BEFORE AND AFTER INTERVENTION IN THE 2 GROUPS

According to the overall analysis (two-factor repeated-measures ANOVA), the difference in the time effect of each index was statistically significant ($p < 0.05$). Pound-wise comparisons were combined with the main data analysis: Intragroup comparisons: the liver function indexes of patients in the control group and the intervention group increased first and then decreased with the progress of intervention time, and showed a significant increase 3 days after TACE compared with before TACE, with statistical significance for most of the indexes ($p < 0.05$). The relevant indexes of liver function in the intervention group were significantly decreased 1 month after TACE compared with 3 days after TACE ($p < 0.05$). Intergroup comparisons: All the indexes of the intervention group were similar to those of the control group before TACE; the ALT level in the intervention group decreased significantly compared that in the control group at 3 days after TACE ($p < 0.05$).

Table I. Comparison of the basic conditions of patients in the 2 groups before TACE

Group	<i>n</i>	Age ($\bar{x} \pm s$, year)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	NRS ≥ 3 [<i>n</i> (%)]	Child-Pugh A [<i>n</i> (%)]	Child-Pugh B [<i>n</i> (%)]
Control group	28	59.64 $\pm$ 10.50	22.81 $\pm$ 2.70	5 (17.86)	25 (89.29)	3 (10.71)
Intervention group	28	55.82 $\pm$ 13.65	22.37 $\pm$ 3.64	6 (21.43)	25 (89.29)	3 (10.71)

Table II. Comparison of nutrition-related indexes in 2 groups of patients with liver cancer who underwent TACE before and after procedure ($\bar{x} \pm s$)

Group	Time	Hb (g/L)	PA (mg/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)
Control group	preoperative	123.61 $\pm$ 15.40	166.71 $\pm$ 63.30	66.58 $\pm$ 7.31	37.63 $\pm$ 4.71
	3 days later	109.36 $\pm$ 15.82 ^a	124.25 $\pm$ 53.27 ^a	62.29 $\pm$ 6.00 ^a	33.95 $\pm$ 5.93 ^a
	1 month later	117.14 $\pm$ 20.64	180.29 $\pm$ 59.65 ^b	68.12 $\pm$ 9.09 ^b	37.39 $\pm$ 5.40 ^b
	preoperative	128.04 $\pm$ 21.61	174.82 $\pm$ 54.26	66.49 $\pm$ 5.83	38.07 $\pm$ 4.62
Intervention group	3 days later	114.25 $\pm$ 21.02 ^a	130.82 $\pm$ 43.71 ^a	61.04 $\pm$ 4.58 ^a	34.61 $\pm$ 4.46 ^a
	1 month later	132.18 $\pm$ 19.00 ^{b*}	224.07 $\pm$ 58.45 ^{ab*}	73.13 $\pm$ 5.02 ^{ab*}	40.94 $\pm$ 3.80 ^{ab*}
Group	F, P	3.405, 0.07	2.294, 0.136	0.718, 0.4	100.905, 2.049
Time	F, P	141.575, < 0.001	152.461, < 0.001	123.154, < 0.001	79.369, < 0.001
Time x Group	F, P	1.912, 0.158	2.857, 0.066	6.842, 0.002	2.645, 0.08

^aCompared with the same group before TACE, $p < 0.05$; ^bCompared with the same group 3 days after TACE, $p < 0.05$. *Compared with control group, $p < 0.05$.

The AST level in the intervention group was significantly improved compared with the control group, with statistical significance at 1 month after TACE ($p < 0.05$). The detailed comparison results are shown in table III.

results of Child-Pugh grading showed that there was no significant difference in the intervention effect between the intervention and control groups as shown in table IV.

COMPARISON OF COMPLICATION RATES AND CHILD-PUGH RATING BETWEEN THE 2 GROUPS

The results showed that there were statistically significant differences in gastrointestinal complications and electrolyte disorders between the control group and the intervention group ($p < 0.05$), while there were no statistically significant differences in metabolic complications or pleural or peritoneal effusion. The

DISCUSSION

According to statistics, the annual number of new cases of liver cancer in China ranks the fourth among malignant tumors and the number of deaths due to liver cancer ranks the second (11). If liver cancer is not treated in time, multiple metastases may occur in severe cases, and patients may even progress to liver failure and multiple-organ failure (12,13). With the progression of the disease, the gastrointestinal symptoms of patients with liver cancer become increasingly serious, and their nutritional status

Table III. Comparison of liver function related indexes before and after intervention in 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Time	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	Tbil (μ mol/L)
Control group	Preoperative	39.61 $\pm$ 12.17	43.32 $\pm$ 21.54	129.18 $\pm$ 52.30	101.49 $\pm$ 32.3	15.41 $\pm$ 5.34
	3 days later	179.96 $\pm$ 37.02 ^a	190.75 $\pm$ 26.70 ^a	172.93 $\pm$ 45.11 ^a	134.04 $\pm$ 46.73 ^a	18.87 $\pm$ 5.27 ^a
	1 month later	43.96 $\pm$ 20.57 ^b	60.04 $\pm$ 19.48 ^{ab}	131.68 $\pm$ 45.93 ^b	99.14 $\pm$ 28.83 ^b	17.94 $\pm$ 4.63
	Preoperative	42.18 $\pm$ 13.27	39.17 $\pm$ 16.1	122.57 $\pm$ 46.21	105.04 $\pm$ 28.19	16.90 $\pm$ 5.63
Intervention group	3 days later	156.36 $\pm$ 44.38 ^{a*}	175.89 $\pm$ 30.18 ^a	156.96 $\pm$ 46.72 ^a	111.68 $\pm$ 50.66	19.73 $\pm$ 6.80
	1 month later	39.75 $\pm$ 17.20 ^b	39.39 $\pm$ 17.43 ^{b*}	125.21 $\pm$ 53.90 ^b	84.00 $\pm$ 30.77 ^{ab}	17.67 $\pm$ 5.06
Group	F, P	4.166, 0.046	16.335, < 0.001	0.793, 0.377	2.210, 0.143	0.393, 0.533
Time	F, P	248.421, < 0.001	667.334, < 0.001	64.821, < 0.001	10.463, < 0.001	6.976, 0.002
Time x Group	F, P	2.830, 0.068	1.841, 0.167	0.946, 0.395	5.175, 0.009	0.567, 0.556

^aCompared with the same group before TACE, $p < 0.05$; ^bCompared with the same group 3 days after TACE, $p < 0.05$. *Compared with control group, $p < 0.05$.

Table IV. Comparison of complication rate and Child-Pugh rating between 2 groups
[*n* (%)]

Index	Control group (<i>n</i> = 28)	Intervention group (<i>n</i> = 28)	χ^2/Z	<i>p</i>
Gastrointestinal complication	24 (85.71)	16 (57.14)	5.6	0.018
Metabolic complication	2 (7.14)	1 (3.57)	0.352	0.553
Electrolyte disturbance	22 (78.57)	9 (32.14)	12.212	< 0.001
Pleural and abdominal fluid	5 (17.86)	3 (10.71)	0.583	0.445
<i>Child-Pugh</i>				
A	23 (82.14)	26 (92.86)	-1.201	0.230
B	5 (17.86)	2 (7.14)		
C	0 (0.00)	0 (0.00)		

becomes increasingly worse (14). With the continuous decline in liver function, patients experience different degrees of malnutrition, which has adverse effects on the prognosis of the disease (15). Therefore, it is necessary to strengthen nutritional guidance for patients with liver cancer and administer reasonable and effective nutritional treatment. We established a nutritional treatment team, implemented individualized nutritional management, and strengthened discharge nutrition tracking and follow-up, which significantly improved the nutritional status of the patients.

In clinical practice, the nutritional status of patients with primary liver cancer cannot be ignored. For liver cancer patients in poor physical condition who cannot undergo surgical resection, percutaneous radiofrequency ablation or liver transplantation, TACE can be considered, and TACE has better therapeutic efficacy and advantages in the treatment of liver cancer (16). Due to the characteristics of TACE treatment, such as minimal invasion and quick recovery, there are few reports on the nutritional status of liver cancer patients after TACE, which is easy for doctors and patients to ignore. However, due to the need for repeatable TACE treatment, we found in clinical work that many liver cancer patients gradually begin to experience a decrease in surgical tolerance after TACE, and problems such as prolonged retreatment intervals, prolonged recovery time, and prolonged hospital stays exist. In this paper, the effects of individualized nutritional intervention on TACE patients were studied.

Prealbumin is a commonly used indicators to evaluate the nutritional status of patients with digestive tract tumors (17) and is synthesized mainly by the liver. Prealbumin is a prerequisite for albumin concentration and is strongly affected by liver function reserve and eating conditions. In this study, statistical analysis of prealbumin before TACE showed no significant difference between the two groups. One month after individual intervention, the prealbumin level in the intervention group was significantly greater than that in the control group, and the difference was statistically significant, indicating that the prealbumin liver function reserve was basically the same between the two groups before intervention. The level prealbumin level increased after individ-

ualized intervention, and individualized nutritional intervention improved the prealbumin level ($p < 0.05$), which was consistent with the results reported by Tao Minjie (18). The serum ALB concentration is an important index for the clinical evaluation of protein status. This study revealed that there was no statistically significant difference in the pre-TACE serum ALB concentration between the two groups. After 1 month of individualized intervention, the levels of the nutrition-related indexes albumin and total protein in the intervention group were significantly greater than those in the control group ($p < 0.05$). Individualized intervention was more effective than conventional nutritional intervention was, which can be attributed to the professional guidance of nutritionists, the implementation of plans by nutrition nurses and out-of-hospital tracking, the correction of patients' unhealthy eating habits, the guidance of patients' rational eating, the promotion of nutrient intake and absorption, and the improvement of nutritional status (19). These findings could lead to additional opportunities for follow-up treatment. These findings also suggested that nutritional therapy plays an indispensable role in the treatment of tumors in patients. Three days after TACE, the nutrition-related indexes of patients in both the control group and the intervention group were significantly lower than those before TACE. This finding indicates that although TACE is a minimally invasive procedure, eating can be resumed as soon as possible after TACE, but it can cause different degrees of damage to human nutrition and worsen nutritional status. Although some nutritional indices can be restored to the preoperative state by conventional dietary guidance 1 month after TACE, it is unknown whether the patients can tolerate multiple TACE procedure. After 1 month of individual intervention, the nutritional status of the patients significantly improved compared with that before TACE, which provided additional opportunities for multiple TACE procedure.

The liver is involved in the metabolism and synthesis of nutrients in the human body. Liver cancer causes liver damage, thus affecting the metabolism and absorption of macronutrients (carbohydrates, proteins, fats), vitamins, trace elements and other substances (20). Liver function was mainly assessed by ALT, AST,

GGT and other indices. Understanding liver health status is highly valuable for the diagnosis, treatment, outcome and prognosis of patients with primary liver cancer (21). After TACE, the liver function indexes of the two groups increased significantly, indicating that TACE caused some damage to liver function. The ALT level in the intervention group was significantly lower than that in the control group 3 days after TACE. At 1 month after TACE, the AST level in the intervention group was significantly lower than that in the control group. These findings indicate that individualized nutritional intervention can effectively protect liver function and reduce liver damage caused by TACE.

The Child-Pugh classification is a commonly used clinical grading standard for assessing liver function reserve, with a total score of 5-15 points, which is categorized into A, B and C according to the scores from low to high, and the higher the score, the worse the liver function reserve. Before the nutritional intervention, 89.29 % of patients in both the control and intervention groups had a Child-Pugh grade A liver function score, and 10.71 % of patients were rated as Child-Pugh grade B. After 1 month of nutritional intervention, the proportion of patients with Child-Pugh A grade increasing as well as the proportion of patients with Child-Pugh B grade decreasing in the intervention group, while the control group was just the opposite, with the proportion of patients with Child-Pugh A grade decreased and the proportion of patients with Child-Pugh B grade increased in the control group, which indicated that TACE had a bad effect on the liver functional reserve of hepatocellular carcinoma patients, although the difference is not yet statistically significant, but the number of Child-Pugh class A accounted for more in the intervention group (92.86 %) than in the control group (82.14 %), which may be related to the rise of albumin and improvement of ascites in some of the patients in the intervention group after the nutritional intervention, and the difference is not significant, which may be related to the shorter intervention time.

In the intervention group, through the implementation of individualized nutritional intervention, several liver function indexes improved significantly and quality of life improved, which could further improve the follow-up treatment efficacy. The results of this study showed that nutritional intervention could significantly improve the nutritional status of patients, but the impact on liver function was relatively small, possibly because the recovery of liver function impairment took a long time.

Although individualized nutritional intervention was adopted in this study, the NRS-2002 scores did not change significantly between the two groups, possibly because the disease and age scores in the evaluation table did not change with the changes in treatment regimen. Complications such as nausea and vomiting gradually resolved 1 month after TACE. Eating resumed, with little change in weight. Therefore, the NRS-2002 can be used as a tool for nutritional risk screening, and other more accurate and sensitive assessment tools are needed to assess the nutritional status of patients. These include the malnutrition universal screening tool (MUST), the Patient Subjective Global Assessment Scale (PG-SGA), and the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM).

This study included professional identification and monitoring of complications. Nutritional intervention can be scientific, individual and professional. Nutrition nurses can quickly identify gastrointestinal complications and effectively prevent and control the occurrence of nausea, vomiting, diarrhea, constipation and abdominal distension. Nurses monitored blood glucose fluctuations and electrolyte changes in real time, and performed timely intervention and treatment to reduce the incidence of complications in the intervention group. Therefore, in the treatment of patients with primary liver cancer, in addition to TACE, nutrition nurses should be set up to pay attention to monitoring and preventing the occurrence of nutrition-related complications.

This study has certain limitations, including a relatively small sample size, short observation time, and single nutritional evaluation index, which may lead to partial bias in the results. Follow-up studies should increase the clinical sample size, increase the detection indicators, further analyze and study the effect of individualized nutritional intervention for patients with liver cancer after TACE, and provide more comprehensive data and theoretical support for the treatment and rehabilitation of patients with liver cancer after TACE.

In summary, individualized nutritional intervention can effectively improve the nutritional status of patients after TACE, improve liver function status, and reduce the incidence of complications; thus, this treatment has good clinical application prospects and is worthy of clinical promotion.

REFERENCES

1. Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Xiang YB. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2020;124(3):330-40. DOI: 10.1017/S0007114520001208
2. Jin ZC, Zhang Q, Zhu HD, Teng GJ. [Research progress of adjuvant TACE therapy for liver cancer after radical resection]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2022;30(3):340-4. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00302
3. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35(9):2155-66. DOI: 10.1111/liv.12818
4. Yang L, Cai MG, Dai XH, Zhao SS, Cai ZQ, Luqiao School District, et al. Effect of thymosin a1 on prevention and control of infections in primary liver cancer patients treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Chinese Journal of Nosocomiology* 2018;28(5):711-4.
5. Yang X, Lan T, Zhong H, Zhang Z, Xie H, Li Y, et al. To Systematically Evaluate and Analyze the Efficacy and Safety of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) in the Treatment of Primary Liver Cancer. *J Healthc Eng* 2022;2022:8223336. DOI: 10.1155/2022/8223336. Retraction in: *J Healthc Eng* 2023;2023:9896408
6. Li P, Liu WH, Zhao M, Su GM. Significance of nutritional risk screening before transcatheter arterial chemoembolization for primary liver cancer and the effect of individualized nutritional intervention. *Chinese Journal of General Practice* 2021;19(07):1087-90. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001991
7. Kondrup J, Allison S P, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition* 2003;22(4):415-21. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017;36(1):11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
9. Zhang ZG, Tan SJ, Wu GH. Interpretation of ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Surgery. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer* 2022;9(05):538-48.

10. Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN). [Guideline for clinical application of parenteral and enteral nutrition in adults patients in China (2023 edition)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2023;103(13):946-74. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407
11. Shi J F, Cao MM, Wang YT, Bai FZ, Lei L, Peng J, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? *International Journal of Cancer* 2021;148(5):1051-65. DOI: 10.1002/ijc.33313
12. Lu Q, Cheng X, Xia ZG, Chen Z. Effect of proteasome subunit beta type 4 on the proliferation and viability of human liver cancer SMMC7721 cells. *Journal of Clinical Hepatology* 2020;36(03):592-5. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.024
13. Liu H, Lan T, Li H, Xu L, Zeng Y. Circular RNA circDLC1 inhibits MMP1-mediated liver cancer progression via interaction with HuR. *Theranostics* 2021;11(3):1396-411. DOI: 10.7150/thno.53227
14. Wang LY, Li XN, Zhang W, Yang YX, Meng QY, Wang C, et al. miR24-2 Promotes Malignant Progression of Human Liver Cancer Stem Cells by Enhancing Tyrosine Kinase Src Epigenetically. *Molecular Therapy* 2020;28(2):572-86. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.10.015
15. Zhu YG, Wu YC, Wang J, Chen TY, Yang Y. Comparison of Application of Two Malnutritional Risk Screening Tools in Primary Liver Cancer Inpatients. *Medical Recapitulate* 2021;27(8):5.
16. Shao L, Wang XL, Yu YT, Xie JW. Comparative analysis of the efficacy and accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced CT for residual and new lesions after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer. *Transl Cancer Res* 2021;10(8):3739-47. DOI: 10.21037/tcr-21-831
17. Chen CL, Weng SW, Fu ZM, Zhao JY, Wu M. Influence of perioperative enteral nutrition preparation on postoperative nutrition and recovery in patients with digestive tract tumor. *Chinese and Foreign Medical Research* 2021;19(04):144-6.
18. Tao MJ, Lei Y, Jin J, Tang GF, Wang L. Effect of individualized dietary guidance on nutritional status and quality of life of liver cancer patients after TACE. *Chinese Journal of General Practice* 2022;20(03):507-10.
19. Li JY, Ma H. Analysis of the effects of enteral nutrition on nutritional status of patients with esophageal cancer and prognosis factors. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer* 2021;8(03):309-314.
20. Duan ZP, Yang YS. Clinical guidelines on nutrition in end-stage liver disease. *Journal of Practical Hepatology* 2019;22(05):624-35.
21. Hou W, Jiang ZM, Yang J, Xu JY. Consensus on the clinical nutritional intervention for patients with chronic liver diseases. *Journal of Clinical Hepatology* 2017;33(07):1236-45. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.07.006



Trabajo Original

Otros

Causal effect of sarcopenia-related traits on the occurrence and prognosis of breast cancer – A bidirectional and multivariable Mendelian randomization study

Efecto causal de los rasgos relacionados con la sarcopenia sobre la aparición y el pronóstico del cáncer de mama: estudio de aleatorización mendeliana bidireccional y multivariable

Zhijian He^{1,2}, Lujia Zhu³, Jie He^{1,2}, Xinwei Chen^{1,2}, Xiaoyang Li^{1,2}, Jian Yu^{1,2}

¹Department of Thyroid and Breast Surgery, Wenzhou Central Hospital. ²The Dingli Clinical Institute of Wenzhou Medical University. ³Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, People's Republic of China

Abstract

Background and aims: although sarcopenia is associated with several types of cancer, there is limited research regarding its effect on breast cancer. We aimed to explore the causality between sarcopenia-related traits and the incidence and prognosis of breast cancer.

Methods: two-sample bidirectional and multivariate Mendelian randomization (MR) analyses were utilized in this study. Genome-wide association studies were used to genetically identify sarcopenia-related traits, such as appendicular lean mass, grip strength of both hands, and walking pace. Data on the incidence and prognosis of breast cancer were collected from two extensive cohort studies. Multivariate MR analysis was used to adjust for body mass index, waist circumference, and whole-body fat mass. The primary method used for analysis was inverse-variance weighted analysis.

Results: a significant association was found between appendicular lean mass and ER- breast cancer (OR = 0.873, 95 % CI: 0.817-0.933, $p = 6.570 \times 10^{-5}$). Increased grip strength of the left hand was associated with a reduced risk of ER- breast cancer (OR = 0.744, 95 % CI: 0.579-0.958, $p = 0.022$). Stronger grip strength of the right hand was associated with prolonged survival time of ER+ breast cancer patients (OR = 0.463, 95 % CI: 0.242-0.882, $p = 0.019$). In the multivariable MR analysis, appendicular lean mass, grip strength of both hands, and walking pace were still genetically associated with the development of total breast cancer and ER-/± breast cancer.

Conclusions: several sarcopenia-related traits were genetically associated with the occurrence and prognosis of breast cancer. It is crucial for elderly women to increase their strength and muscle mass to help prevent breast cancer.

Keywords:

Breast cancer. Sarcopenia-related traits. Risk factor. Causal relationship. Mendelian randomization.

Received: 12/01/2024 • Accepted: 13/02/2024

Ethics approval: the use of publicly available deidentified data from participant studies in this study was approved by the relevant ethical standards committee.

Consent to participate: informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Availability of data and materials: all GWAS summary statistics data in this study are publicly available for download by qualified researchers.

Author's contributions: ZJH conceptualized and designed the study. LJZ, JH, and XWC collected the data. ZJH performed the analysis. All authors contributed to the interpretation of the results. LJZ, XYL, and JY offered professional suggestions and critical revisions to the article. ZJH and LJZ drafted the initial version of the manuscript. All authors critically reviewed many manuscript revisions and contributed important intellectual content. ZJH and JY had full access to all the data in the study and were responsible for the data's integrity, the accuracy of the analyses, and the final decision to submit the manuscript for publication.

Acknowledgements: the authors would like to thank the related organizations for providing the GWAS data.

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

He Z, Zhu L, He J, Chen X, Li X, Yu J. Causal effect of sarcopenia-related traits on the occurrence and prognosis of breast cancer – A bidirectional and multivariable Mendelian randomization study. *Nutr Hosp* 2024;41(3):657-665
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05139>

Correspondence:

Jian Yu. Department of Thyroid and Breast Surgery, Wenzhou Central Hospital. 1 Qinzong Road, Nanbaixiang Sub-district, Ouhai District. 325035 Wenzhou, Zhejiang, People's Republic of China
e-mail: yujian_1220@163.com

Resumen

Antecedentes y objetivos: aunque la sarcopenia se asocia a múltiples tipos de cáncer, los estudios sobre sus efectos sobre el cáncer de mama son limitados. Nuestro objetivo es explorar la relación causal entre las características relacionadas con la sarcopenia y la incidencia y el pronóstico del cáncer de mama.

Método: este estudio utilizó un análisis de aleatorización mendeliana (MR) bidireccional y multivariable de doble muestra. Los estudios de asociación genómica completa se utilizan para identificar genéticamente características relacionadas con la sarcopenia, como la masa magra apendicular, la fuerza de agarre de las manos y la velocidad al caminar. Los datos de incidencia y pronóstico del cáncer de mama provienen de dos amplios estudios de cohortes. El análisis de MR multivariable se utilizó para ajustar el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y la masa grasa corporal total. El principal método de análisis fue el análisis ponderado por ANOVA inverso.

Resultados: la masa magra apendicular se asoció significativamente al cáncer de mama ER- (OR = 0,873, IC 95 %: 0,817-0,933, $p = 6,570 \times 10^{-5}$), el aumento de la fuerza de agarre del lado izquierdo se asoció a una disminución del riesgo de cáncer de mama ER- (OR = 0,744, IC 95 %: 0,579-0,958, $p = 0,022$) y el aumento de la fuerza de agarre del lado derecho se asoció a una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer de mama ER+ (OR = 0,463, IC 95 %: 0,24-0,882, $P = 0,019$). En el análisis MR multivariable, la masa magra apendicular, la fuerza de agarre de ambas manos y la velocidad al caminar mantuvieron su asociación genética con la aparición del cáncer de mama total y del cáncer de mama ER-/±.

Conclusión: varios rasgos relacionados con la sarcopenia tienen correlación genética con la aparición y el pronóstico del cáncer. Mejorar la fuerza y la masa muscular de las mujeres mayores es fundamental para ayudar a prevenir el cáncer de mama.

Palabras clave:

Cáncer de mama. Rasgos relacionados con la sarcopenia. Factores de riesgo. Relación causal. Aleatorización mendeliana.

INTRODUCTION

Breast cancer is one of the three most common types of cancer worldwide, alongside lung and colon cancer (1). It has a high incidence, with approximately one in every eight to ten women developing breast cancer at some point in their lifetime (1). In 2020, the United States alone reported over 276,000 new cases of invasive breast cancer and over 48,000 cases of noninvasive breast cancer, according to data from the National Cancer Foundation (2). Despite numerous studies conducted on breast cancer, its incidence rate continues to rise, making it the leading cause of disease burden among women (3). Additionally, breast cancer is the second leading cause of death among females, underscoring the importance of further studying its risk factors (4). Various factors, including physical activity, hormones, and circulating lipids, have been proven to be associated with the occurrence and progression of breast cancer (5). Recent studies have indicated a potential association between sarcopenia and breast cancer, likely stemming from age-related muscle mass reduction, which is a significant risk factor in the elderly population (6,7).

Sarcopenia is a syndrome characterized by the progressive loss of skeletal muscle volume, strength, and function, which has been demonstrated to be associated with the development of various diseases (8). There is a strong association between sarcopenia and a higher risk of experiencing several detrimental health outcomes, including more severe postoperative complications, lower overall and progression-free survival rates, and extended hospital stays (9). In cancer patients, muscle mass is generally reduced, which is considered a crucial factor in predicting adverse clinical outcomes (10). Moreover, sarcopenia is closely linked to several types of cancer, such as esophageal, gastric, pancreatic, colorectal, and breast cancer (11). These studies highlight a significant correlation between sarcopenia and human diseases, particularly cancer.

Mendelian randomization (MR) is widely recognized as a credible method for elucidating causal relationships between exposures and outcomes, effectively controlling for confounding

factors and avoiding reverse causation (12). By capitalizing on the natural randomness of alleles during meiosis, MR analysis can reveal the causal associations between exposures and outcomes. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) serve as instrumental variables (IVs) in MR studies, as they are not influenced by potential environmental confounders or disease status (13). However, there remains a lack of MR investigations into the causal effects of sarcopenia-related traits on the incidence and prognosis of breast cancer. Therefore, we employed genetic variants strongly linked to sarcopenia-related traits to estimate the effects on breast cancer using two-sample bidirectional and multivariable MR analyses.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN

Two-sample bidirectional and multivariate MR analyses were employed in this study based on the STROBE-MR statement (12). The MR analysis is based on the following three assumptions: a) assumption 1: the genetic IVs used in the analysis are strongly associated with the sarcopenia-related traits under investigation; b) assumption 2: the genetic IVs are not influenced by confounding factors that could introduce bias into the analysis; and c) Assumption 3: the genetic IVs solely affect the outcome through the exposure being studied and do not operate through other paths (14) (Fig. 1). The Mendelian randomization-Egger (MR-Egger), weighted median, heterogeneity test, pleiotropy test, and Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier (MR-PRESSO) methods were performed to assess the reliability of the associations and investigate the potential presence of horizontal pleiotropy in the IVs. Pleiotropy and heterogeneity tests were conducted to assess whether the genetic IVs exhibited pleiotropy or heterogeneity. By detecting and addressing outliers, the MR-PRESSO method helped improve the robustness and accuracy of the causal estimates obtained in the MR analysis (15). To assess the influence of outlying and pleiotropic SNPs on the

results, we conducted a leave-one-out sensitivity test. Since body mass index (BMI), waist circumference, and whole-body fat mass were the related confounding factors for sarcopenia-related traits and breast cancer, multivariate MR analysis was conducted to effectively control for possible confounding factors.

DATA SOURCE

Sarcopenia-related traits such as appendicular lean mass, hand grip strength (right and left), and walking pace were used as the exposures in this study. Appendicular lean mass is considered a reliable indicator of muscle mass (16). Appendicular lean mass data were calculated using bioelectrical impedance analysis with a large cohort of European individuals ($n = 450,243$), while also adjusting for appendicular fat mass and other covariates to account for potential confounding factors (16). Grip strength has been widely recognized as an important indicator of sarcopenia (17). The grip strength data were collected from 461,089 individuals of European descent for right-hand grip strength and 461,026 individuals for left-hand grip strength after adjusting for age and sex (18). Meanwhile, the data on walking pace were obtained from the summary-level statistic, which included 459,915 individuals of European ancestry (19). Genetic association summary statistics for breast cancer risk were obtained from two consortia: the Breast Cancer Association Consortium (BCAC), which consisted of 68 studies, and the Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer Consortium (DRIVE) (20). The study included data on the risk and survival time of breast cancer, including breast cancer (cases = 122,977, controls = 105,974), ER+ breast cancer (cases = 69,501, controls = 105,974), ER- breast cancer (cases = 21,468, controls = 105,974), survival time of breast cancer (cases = 2,900, controls = 35,054), ER+ breast cancer (cases = 1,333, controls = 21,726), and ER- breast cancer (cases = 920, controls = 5,961) (20,21). Detailed information about the data sources can be found in supplementary table I (<https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/05139-01.pdf>).

SELECTION OF GENETIC IVs

The IVs were selected based on rigorous criteria to ensure a strong correlation with sarcopenia-related traits. SNPs that showed a significant association ($p\text{-value} < 5 \times 10^{-8}$) with the traits were considered potential IVs. To avoid potential bias caused by linkage disequilibrium (LD), SNPs that might have existing LD were removed. The criteria for removal included a low possibility of LD ($R^2 < 0.001$) and a longer physical distance between the SNPs ($\geq 10,000$ kb) (22). The criterion of an F value ($F = \text{Beta}^2 / \text{SE}^2$) greater than 10 was used to validate the IVs in this study and avoid potential bias caused by weak instruments. Additionally, the IVs selected for this study underwent a thorough examination on the PhenoScanner website (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>) to account for any pleiotropic effects. The details of the IVs used in this study are presented in supplementary table II (<https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/05139-01.pdf>).

STATISTICAL ANALYSIS

All analyses were performed using the R software (Version 4.2.1). All analyses were based on the “TwoSampleMR” (Version 0.5.6) and “MR-PRESSO” (Version 1.0) R packages. The Bonferroni-corrected significance level of $p < 0.002$ ($0.05 / 24$) was utilized to avoid bias (23). A p -value between 0.002 and 0.05 was considered a suggestive association. A p -value larger than 0.05 indicated that there was no statistical association between the corresponding exposures and outcomes.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All GWAS summary statistics data in this study are publicly available for download by qualified researchers.

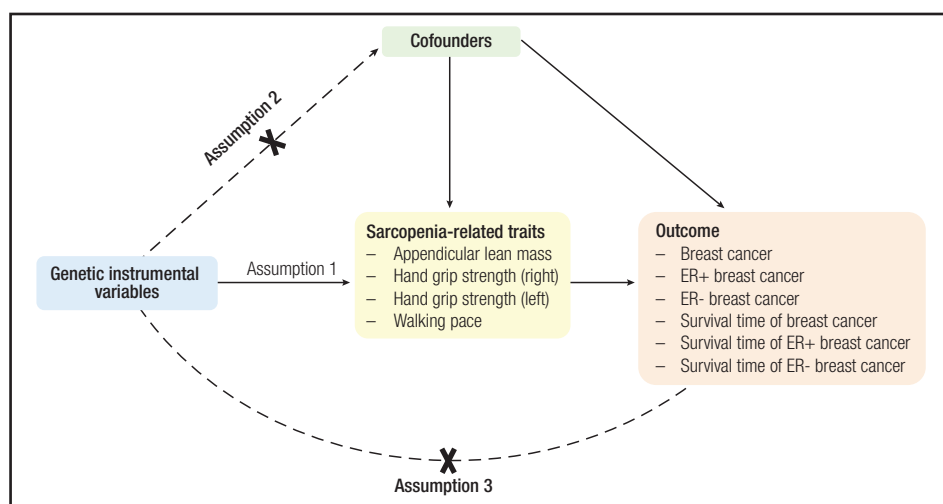


Figure 1.

Directed acyclic graph of this Mendelian randomization study.

Table I. Causal association between sarcopenia-related traits and breast cancer

Exposure	Outcome	Method	Number of IVs	OR (95 % CI)	p-value
Appendicular lean mass	Breast cancer	IVW	609	0.992 (0.942, 1.044)	0.751
		WM	609	1.000 (0.947, 1.056)	0.993
		MR Egger	609	1.019 (0.903, 1.148)	0.764
	ER+ breast cancer	IVW	609	1.023 (0.968, 1.082)	0.415
		WM	609	1.027 (0.964, 1.094)	0.410
		MR Egger	609	1.076 (0.945, 1.224)	0.269
	ER- breast cancer	IVW	609	0.873 (0.817, 0.933)	6.570×10^{-5}
		WM	609	0.845 (0.777, 0.920)	1.058×10^{-4}
		MR Egger	609	0.860 (0.735, 1.005)	5.811E-02
Hand grip strength (right)	Breast cancer	IVW	161	0.979 (0.811, 1.183)	0.826
		WM	161	0.917 (0.771, 1.091)	0.330
		MR Egger	161	0.673 (0.337, 1.347)	0.265
	ER+ breast cancer	IVW	161	1.013 (0.825, 1.244)	0.903
		WM	161	1.065 (0.879, 1.289)	0.522
		MR Egger	161	0.772 (0.362, 1.645)	0.503
	ER- breast cancer	IVW	161	0.843 (0.662, 1.074)	0.167
		WM	161	0.766 (0.584, 1.004)	0.054
		MR Egger	161	0.511 (0.210, 1.244)	0.141
Hand grip strength (left)	Breast cancer	IVW	145	0.936 (0.764, 1.146)	0.522
		WM	145	0.910 (0.762, 1.086)	0.296
		MR Egger	145	0.608 (0.277, 1.335)	0.217
	ER+ breast cancer	IVW	145	1.006 (0.809, 1.252)	0.955
		WM	145	1.028 (0.843, 1.255)	0.784
		MR Egger	145	0.791 (0.338, 1.848)	0.589
	ER- breast cancer	IVW	145	0.744 (0.579, 0.958)	0.022
		WM	145	0.751 (0.561, 1.003)	0.053
		MR Egger	145	0.368 (0.139, 0.973)	0.046
Walking pace	Breast cancer	IVW	53	0.731 (0.460, 1.161)	0.184
		WM	53	0.541 (0.381, 0.767)	0.001
		MR Egger	53	0.769 (0.116, 5.104)	0.786
	ER+ breast cancer	IVW	53	0.719 (0.440, 1.173)	0.186
		WM	53	0.491 (0.319, 0.754)	0.001
		MR Egger	53	0.898 (0.121, 6.646)	0.917
	ER- breast cancer	IVW	53	0.824 (0.410, 1.658)	0.588
		WM	53	0.927 (0.476, 1.803)	0.823
		MR Egger	53	0.786 (0.044, 13.921)	0.870

95 % CI: 95 % confidence interval; IV: instrumental variables; IVW: inverse-variance weighted; OR: odds ratio; WM: weighted median.

Table II. Causal association between sarcopenia-related traits and survival time
of breast cancer

Exposure	Outcome	Method	Number of IVs	OR (95 % CI)	p-value
Appendicular lean mass	Survival time of breast cancer	IVW	597	0.971 (0.861, 1.096)	0.633
		WM	597	1.065 (0.874, 1.298)	0.534
		MR Egger	597	1.119 (0.849, 1.476)	0.425
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	596	0.918 (0.766, 1.099)	0.349
		WM	596	0.923 (0.695, 1.225)	0.578
		MR Egger	596	0.890 (0.589, 1.344)	0.578
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	597	1.061 (0.855, 1.316)	0.592
		WM	597	1.383 (0.986, 1.941)	0.061
		MR Egger	597	1.206 (0.735, 1.981)	0.459
Hand grip strength (right)	Survival time of breast cancer	IVW	163	0.899 (0.584, 1.385)	0.630
		WM	163	0.812 (0.431, 1.528)	0.518
		MR Egger	163	1.738 (0.331, 9.127)	0.514
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	163	0.463 (0.242, 0.882)	0.019
		WM	163	0.577 (0.211, 1.579)	0.284
		MR Egger	163	3.308 (0.277, 39.553)	0.346
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	163	1.099 (0.050, 24.044)	0.361
		WM	163	1.656 (0.545, 5.030)	0.373
		MR Egger	163	1.451 (0.653, 3.222)	0.952
Hand grip strength (left)	Survival time of breast cancer	IVW	149	0.879 (0.558, 1.383)	0.577
		WM	149	0.678 (0.341, 1.351)	0.269
		MR Egger	149	0.987 (0.164, 5.927)	0.989
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	149	0.525 (0.267, 1.033)	0.062
		WM	149	0.568 (0.207, 1.557)	0.271
		MR Egger	149	0.502 (0.034, 7.371)	0.616
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	149	0.975 (0.404, 2.348)	0.954
		WM	149	1.498 (0.431, 5.214)	0.525
		MR Egger	149	3.818 (0.116, 126.131)	0.454
Walking pace	Survival time of breast cancer	IVW	55	0.651 (0.243, 1.746)	0.394
		WM	55	0.527 (0.137, 2.019)	0.350
		MR Egger	55	4.070 (0.045, 365.620)	0.543
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	55	1.311 (0.309, 5.565)	0.714
		WM	55	1.058 (0.120, 9.355)	0.959
		MR Egger	55	1.743 (0.002, 1400.155)	0.871
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	56	0.284 (0.049, 1.629)	0.158
		WM	56	0.081 (0.007, 0.900)	0.041
		MR Egger	56	0.029 (1.219 × 10 ⁻⁵ , 70.757)	0.379

95 % CI: 95 % confidence interval; IV: instrumental variables; IVW: inverse-variance weighted; OR: odds ratio; WM: weighted median.

RESULTS

TWO-SAMPLE BIDIRECTIONAL MR ANALYSIS

The IVW results revealed associations between sarcopenia-related traits and breast cancer. Specifically, appendicular lean mass was found to be associated with the occurrence of ER- breast cancer (OR = 0.873, 95 % CI: 0.817-0.933, $p = 6.570 \times 10^{-5}$). Additionally, the grip strength of the right hand showed an effect on the survival time of ER+ breast cancer (OR = 0.463, 95 % CI: 0.242-0.882, $p = 0.019$), while the grip strength of the left hand was associated with the occurrence of ER- breast cancer (OR = 0.744, 95 % CI: 0.579-0.958,

$p = 0.022$). However, no evidence was observed for other sarcopenia-related traits and breast cancer in the MR analysis. Reverse MR analysis revealed a significant association between the occurrence of breast cancer and lower grip strength in the right hand (OR = 0.990, 95 % CI: 0.980-1.000, $p = 0.043$). Furthermore, the survival time of ER-negative breast cancer was found to be significantly associated with walking pace (OR = 0.998, 95 % CI: 0.996-1.000, $p = 0.026$). There were no significant associations of the occurrence and prognosis of breast cancer with other sarcopenia-related traits. Tables I and II, supplementary table III (<https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/05139-01.pdf>), and figures 2 and 3 present the results of the two-sample bidirectional MR analysis.

Table III. Influence of sarcopenia-related traits on breast cancer and survival time of breast cancer after regulating BMI, waist circumference, and whole body fat mass by multivariate Mendelian randomization analysis

Exposure	Outcome	Method	Number of IVs	OR (95 % CI)	p-value
Appendicular lean mass	Breast cancer	IVW	453	0.968 (0.908, 1.031)	0.309
	ER+ breast cancer	IVW	453	0.989 (0.923, 1.059)	0.743
	ER- breast cancer	IVW	453	0.878 (0.810, 0.951)	0.001
	Survival time of breast cancer	IVW	481	0.979 (0.848, 1.130)	0.773
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	481	0.866 (0.696, 1.077)	0.195
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	481	1.179 (0.908, 1.531)	0.216
Hand grip strength (right)	Breast cancer	IVW	49	0.740 (0.581, 0.943)	0.015
	ER+ breast cancer	IVW	49	0.799 (0.614, 1.041)	0.096
	ER- breast cancer	IVW	49	0.696 (0.502, 0.967)	0.031
	Survival time of breast cancer	IVW	55	0.822 (0.469, 1.442)	0.495
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	55	0.460 (0.190, 1.114)	0.085
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	55	0.918 (0.314, 2.683)	0.875
Hand grip strength (left)	Breast cancer	IVW	46	0.695 (0.547, 0.883)	0.003
	ER+ breast cancer	IVW	46	0.732 (0.565, 0.948)	0.018
	ER- breast cancer	IVW	46	0.676 (0.488, 0.936)	0.018
	Survival time of breast cancer	IVW	51	0.653 (0.373, 1.145)	0.137
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	51	0.443 (0.183, 1.073)	0.071
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	51	0.510 (0.172, 1.507)	0.223
Walking pace	Breast cancer	IVW	21	0.553 (0.342, 0.895)	0.016
	ER+ breast cancer	IVW	21	0.685 (0.406, 1.157)	0.158
	ER- breast cancer	IVW	21	0.491 (0.250, 0.965)	0.039
	Survival time of breast cancer	IVW	23	1.285 (0.395, 4.183)	0.677
	Survival time of ER+ breast cancer	IVW	23	4.586 (0.759, 27.728)	0.097
	Survival time of ER- breast cancer	IVW	23	0.206 (0.024, 1.802)	0.153

95 % CI: 95 % confidence interval; IV: instrumental variables; IVW: inverse-variance weighted; OR: odds ratio; WM: weighted median.

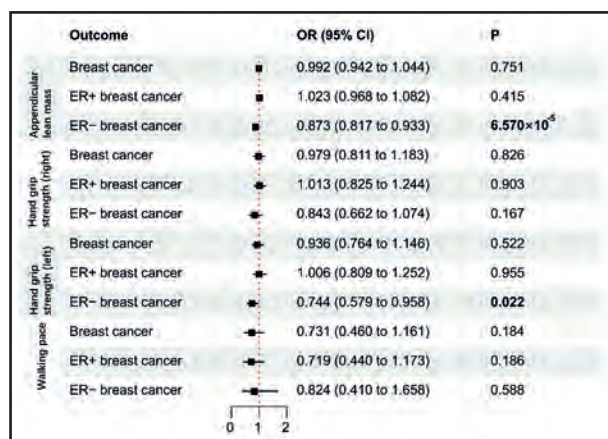


Figure 2.

Forest plot of two-sample bidirectional Mendelian randomization estimation of the causal association between sarcopenia-related traits and breast cancer (95 % CI: 95 % confidence interval; OR: odds ratio).

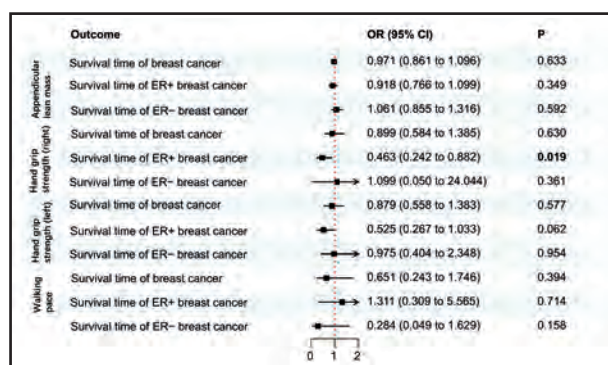


Figure 3.

Forest plot of two-sample bidirectional Mendelian randomization estimation of the causal association between sarcopenia-related traits and survival time of breast cancer (95 % CI: 95 % confidence interval; OR: odds ratio).

MULTIVARIABLE MR ANALYSIS

After conducting multivariable MR analysis to control for BMI, waist circumference, and whole-body fat mass, we found a significant association between appendicular lean mass and the occurrence of ER- breast cancer (OR = 0.878, 95 % CI: 0.810-0.951, $p = 0.001$). Additionally, grip strength in the right hand was found to be related to the occurrence of breast cancer (OR = 0.740, 95 % CI: 0.581-0.943, $p = 0.015$), as well as ER- breast cancer (OR = 0.696, 95 % CI: 0.502-0.967, $p = 0.031$). Similarly, grip strength in the left hand was shown to be connected with the occurrence of breast cancer (OR = 0.695, 95 % CI: 0.547-0.883, $p = 0.003$), ER+ breast cancer (OR = 0.732, 95 % CI: 0.565-0.948, $p = 0.018$), and ER- breast cancer (OR = 0.676, 95 % CI: 0.488-0.936, $p = 0.018$). Furthermore, walking pace had a significant impact on the occurrence of both breast cancer (OR = 0.553, 95 % CI: 0.342-0.895,

$p = 0.016$) and ER- breast cancer (OR = 0.491, 95 % CI: 0.250-0.965, $p = 0.039$). The results of the multivariable MR analysis are presented in table III.

SENSITIVITY ANALYSIS

To evaluate the credibility of the aforementioned findings, we conducted thorough sensitivity analyses. These entailed employing the heterogeneity test, pleiotropy test, MR-PRESSO test, and F statistics (Supplementary tables IV and V: <https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/05139-01.pdf>). The F values of all chosen IVs were higher than 10, indicating their effectiveness in minimizing potential bias. Additional information concerning the IVs can be found in supplementary table II. Furthermore, the scatter plot and funnel plot displayed the causal effect of appendicular lean mass on ER- breast cancer, grip strength of the left hand on ER- breast cancer, and grip strength of the right hand on survival time of ER+ breast cancer. These plots provide support for the reliability of the two-sample bidirectional MR results, as shown in supplementary figures 1-3 (<https://www.nutricionhospitalaria.org/anexos/05139-01.pdf>).

DISCUSSION

In this study, we evaluated the causal relationship between sarcopenia-related traits and the occurrence and prognosis of breast cancer. Appendicular lean mass was found to be connected with the occurrence of ER- breast cancer, the grip strength of the left hand was associated with ER- breast cancer, and higher grip strength of the right hand was connected with longer survival time of ER+ breast cancer in the two-sample bidirectional MR analysis. Multivariate MR analysis demonstrated that appendicular lean mass was related to ER- breast cancer; the grip strength of the right hand and walking pace were associated with the occurrence of total breast cancer and ER- breast cancer; and stronger grip strength of the left hand was connected with a lower risk of total breast cancer, ER+ breast cancer, and ER- breast cancer after adjusting for genetically predicted BMI, waist circumference, and whole-body fat mass.

Breast cancer is a prevalent malignancy among women. Its onset and progression are influenced by factors such as age, genetic factors including BRCA1 and BRCA2 gene mutations, and other significant contributors affecting women's health (24). In recent years, some studies have found that sarcopenia and other age-related metabolic diseases are related to the occurrence and development of breast cancer (25). Sarcopenia, commonly observed in cancer patients, could significantly impact their overall outcome (26). An observational study revealed a general decrease in muscle mass among breast cancer patients, highlighting the importance of early screening for sarcopenia symptoms (such as reduced muscle mass and grip strength) to effectively mitigate the risk of complications (27). A meta-analysis uncovered that sarcopenia significantly affected a wide

range of adverse health-related outcomes, particularly in patients with breast cancer (28). This observation aligns with the symptoms associated with sarcopenia observed in our study and the survival time of breast cancer patients. Similarly, myopenia plays a significant role in determining the prognosis of various types of cancer, such as resectable esophageal cancer, noninvasive bladder cancer, and pancreatic cancer (29-31). This finding aligned with the observed causal relationship between sarcopenia-related traits and survival time in breast cancer patients in our MR study. In recent years, several studies have highlighted a higher prevalence of sarcopenia in cancer patients, which significantly impacts their prognosis and quality of life (32,33). Furthermore, a study demonstrated a significant reduction in muscle mass among breast cancer patients undergoing chemotherapy (34). These findings supported the conclusion of our reverse-MR study, which revealed lower grip strength and walking speed in breast cancer patients. A randomized controlled trial assessed the associations of sarcopenia with poor performance status, increased mortality risk, and greater side effects in oncologic patients (35). Additionally, breast cancer patients exhibited markedly impaired muscle strength and joint dysfunctions both before and after anticancer treatment (35). In a 13-year cohort study by Betty Kane et al., which followed 3,241 women, it was discovered that muscular atrophy (low muscle mass) and poor muscle mass (low muscle radioactive density) were linked to higher mortality in patients with metastatic breast cancer and poor prognosis in patients with nonmetastatic breast cancer (36). Theresa Mader et al. conducted an experiment involving a physical exercise intervention on mice with breast cancer, which resulted in a significant improvement in muscle quality and the enhancement of their mitochondria and antioxidant status, suggesting a potential mechanism for myopenia affecting breast cancer (37). Moreover, a study employing deep-learning imageomics technology found that body muscle and fat content significantly impacted the distant metastasis and related prognosis of breast cancer patients (38). These findings aligned with our own observation that myopenia was closely related to the occurrence and development of breast cancer, even after adjusting for relevant confounding factors.

This study focused on identifying the causal effects of sarcopenia-related traits on the occurrence and prognosis of breast cancer. To enhance the interpretability of the results, we utilized multivariate MR analysis to eliminate the confounding effect of BMI, waist circumference, and whole-body fat mass. Additionally, to ensure accuracy, we employed Bonferroni correction to mitigate the risk of type-I error (23). Finally, the utilization of relevant phenotypic data derived from European cohorts for exposure and outcomes had the potential to significantly reduce population selection bias (39).

This study has several limitations. First, in the multivariate MR analysis, we considered only three vital risk factors for pancreatic cancer; other risk factors were not included due to data limitations. Second, the causal effects of sarcopenia-related traits on the occurrence and prognosis of breast cancer in populations of different races remain unknown due to the inclusion of predominantly European cohorts in this study. Third, future studies should explore in detail the potential mechanism of how sarcopenia-related traits affect the occurrence and prognosis of breast cancer.

CONCLUSION

In conclusion, our two-sample bidirectional and multivariable MR study revealed the genetic association between certain sarcopenia-related traits and the occurrence and prognosis of breast cancer. These findings suggested that older women should prioritize improving their muscle quality to effectively prevent the onset and progression of breast cancer.

REFERENCES

- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* 2017;389(10074):1134-50. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31891-8
- Nassif AB, Talib MA, Nasir Q, Afadar Y, Elgendy O. Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: A systematic literature review. *Artificial intelligence in medicine* 2022;127:102276. DOI: 10.1016/j.artmed.2022.102276
- Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nature reviews Cancer* 2020;20(8):417-36. DOI: 10.1038/s41568-020-0266-x
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2016;25(1):16-27. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-15-0578
- Dixon-Suen SC, Lewis SJ, Martin RM, English DR, Boyle T, Giles GG, et al. Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *British journal of sports medicine* 2022;56(20):1157-70. DOI: 10.1136/bjsports-2021-105132
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216-35. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.023
- Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13(1):86-99. DOI: 10.1002/jcsm.12783
- Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019;393(10191):2636-46. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31138-9
- Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism: clinical and experimental* 2023;144:155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533
- Prado CM, Orsso CE, Pereira SL, Atherton PJ, Deutz NEP. Effects of β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB) supplementation on muscle mass, function, and other outcomes in patients with cancer: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13(3):1623-41. DOI: 10.1002/jcsm.12952
- Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(19):2068-78 DOI: 10.1200/jco.21.00102
- Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, Yarmolinsky J, Davies NM, Swanson SA, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *Jama* 2021;326(16):1614-21. DOI: 10.1001/jama.2021.18236
- Yao S, Zhang M, Dong SS, Wang JH, Zhang K, Guo J, et al. Bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis identifies causal associations between relative carbohydrate intake and depression. *Nature human behaviour* 2022;6(11):1569-76. DOI: 10.1038/s41562-022-01412-9
- Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, Köttgen A. Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016;27(11):3253-65. DOI: 10.1681/asn.2016010098
- Verbanck M, Chen CY, Neale B, Do R. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nature genetics* 2018;50(5):693-8. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7
- Pei YF, Liu YZ, Yang XL, Zhang H, Feng GJ, Wei XT, et al. The genetic architecture of appendicular lean mass characterized by association analysis in the

- UK Biobank study. *Communications biology* 2020;3(1):608. DOI: 10.1038/s42003-020-01334-0
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
18. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS medicine* 2015;12(3):e1001779. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001779
19. Liu C, Liu N, Zeng Y, Xiao B, Wang P, Zhou C, et al. COVID-19 and sarcopenia-related traits: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in endocrinology* 2023;14:1162936. DOI: 10.3389/fendo.2023.1162936
20. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551(7678):92-4. DOI: 10.1038/nature24284
21. Guo Q, Schmidt MK, Kraft P, Canisius S, Chen C, Khan S, et al. Identification of novel genetic markers of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107(5). DOI: 10.1093/jnci/djv081
22. Chen X, Kong J, Pan J, Huang K, Zhou W, Diao X, et al. Kidney damage causally affects the brain cortical structure: A Mendelian randomization study. *EBioMedicine* 2021;72:103592. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103592
23. Sedgwick P. Multiple hypothesis testing and Bonferroni's correction. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349:g6284. DOI: 10.1136/bmj.g6284
24. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell* 2023;186(8):1708-28. DOI: 10.1016/j.cell.2023.01.040
25. Escala-Garcia M, Morra A, Canisius S, Chang-Claude J, Kar S, Zheng W, et al. Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study. *BMC Med* 2020;18(1):327. DOI: 10.1186/s12916-020-01797-2
26. Gielen E, Dupont J, Dejaeger M, Laurent MR. Sarcopenia, osteoporosis and frailty. *Metabolism: clinical and experimental* 2023;145:155638. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155638
27. Morlino D, Marra M, Cioffi I, Santarpia L, De Placido P, Giuliano M, et al. Prevalence of Sarcopenia in Women with Breast Cancer. *Nutrients* 2022;14(9). DOI: 10.3390/nu14091839
28. Xia L, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer medicine* 2020;9(21):7964-78. DOI: 10.1002/cam4.3428
29. Jogiat UM, Sasewich H, Turner SR, Baracos V, Eurich DT, Filafilo H, et al. Sarcopenia Determined by Skeletal Muscle Index Predicts Overall Survival, Disease-free Survival, and Postoperative Complications in Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2022;276(5):e311-e8. DOI: 10.1097/sla.0000000000005452
30. Liu P, Chen S, Gao X, Liang H, Sun D, Shi B, et al. Preoperative sarcopenia and systemic immune-inflammation index can predict response to intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Front Immunol* 2022;13:1032907. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1032907
31. De Luca R, Gianotti L, Pedrazzoli P, Brunetti O, Rizzo A, Sandini M, et al. Immunonutrition and prehabilitation in pancreatic cancer surgery: A new concept in the era of ERAS® and neoadjuvant treatment. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2023;49(3):542-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.12.006
32. Xie K, He D, Zhao T, Liu T, Tang M. Gastric Cancer with Sarcopenia: an Area Worth Focusing On. *Current treatment options in oncology* 2023;24(10):1305-27. DOI: 10.1007/s11864-023-01122-y
33. Ashton E, Arrondeau J, Jouinot A, Boudou-Rouquette P, Hirsch L, Huillard O, et al. Impact of sarcopenia indexes on survival and severe immune acute toxicity in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 immune checkpoint inhibitors. *Clin Nutr* 2023;42(6):944-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.023
34. Jang MK, Park S, Park C, Doorenbos A, Go J, Kim S. Hematologic toxicities, sarcopenia, and body composition change in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2023;31(7):419. DOI: 10.1007/s00520-023-07890-5
35. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(2):305-16. DOI: 10.1002/jcsm.12165
36. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA oncology* 2018;4(6):798-804. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0137
37. Mader T, Chaillou T, Alves ES, Jude B, Cheng AJ, Kenne E, et al. Exercise reduces intramuscular stress and counteracts muscle weakness in mice with breast cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13(2):1151-63. DOI: 10.1002/jcsm.12944
38. Miao S, Jia H, Cheng K, Hu X, Li J, Huang W, et al. Deep learning radiomics under multimodality explore association between muscle/fat and metastasis and survival in breast cancer patients. *Briefings in bioinformatics* 2022;23(6). DOI: 10.1093/bib/bbac432
39. Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization. *Genetic epidemiology* 2016;40(7):597-608. DOI: 10.1002/gepi.21998



Revisión

Elemental diet preventative effects for adverse events during chemotherapy in patients with esophageal cancer – A systematic review and meta-analysis

Efectos preventivos de la dieta elemental para eventos adversos durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago: una revisión sistemática y metaanálisis

Hao-Ning Lan^{1,2}, Xu-Ying Huang³, Yang Ge³, Guang-Yu An³, Jian-Nan Yao³, Hui-Yun Zhang³

¹Beijing Friendship Hospital. Capital Medical University. Xicheng District, Beijing. China. ²Beijing Chao-Yang Hospital. Capital Medical University. Chaoyang District, Beijing. China. ³Department of Oncology. Beijing Chao-Yang Hospital. Capital Medical University. Chaoyang District, Beijing. China

Abstract

The effectiveness of an elemental diet (ED) for preventing adverse events (AEs) during chemotherapy for patients with esophageal cancer (EC) remains unclear. The aim of this meta-analysis was to comprehensively assess the efficacy of ED for preventing AE in EC patients during chemotherapy. Medline (via PubMed), Embase, the Cochrane Library, and Web of Science were searched to retrieve prospective and randomized studies published before April 12, 2023. The odds ratio (OR) of each AE was calculated using Review Manager 5.4.1. The risk of bias was assessed, and a random effect model-based meta-analysis was used to analyze the available data. Four prospective and randomized studies involving 237 patients were identified after a systematic search. Regarding gastrointestinal toxicities, the findings indicated a trend toward a decrease in the risk of mucositis (OM) (OR = 0.54, 95 % CI: 0.25-1.14), constipation (OR = 0.87, 95 % CI: 0.49-1.53), and anorexia (OR = 0.99, 95 % CI: 0.32-3.05), as well as an increasing trend in the risk of diarrhea (OR = 1.48, 95 % CI: 0.79-2.79), among patients treated with ED. However, none of these reached statistical significance. For hematological toxicities, the risk of all-grade neutropenia (OR = 0.28, 95 % CI: 0.14-0.57), grade ≥ 2 leucopenia (OR = 0.43, 95 % CI: 0.22-0.84), grade ≥ 2 neutropenia (OR = 0.34, 95 % CI: 0.17-0.67), and grade ≥ 3 neutropenia (OR = 0.28, 95 % CI: 0.12-0.63) was significantly decreased. There is no firm evidence confirming the preventive effect of an ED against OM or diarrhea. However, an ED may potentially be helpful in preventing neutropenia and leucopenia.

Keywords:

Elemental diet. Esophageal cancer. Adverse event. Meta-analysis.

Received: 24/05/2023 • Accepted: 31/03/2024

Jian-Nan Yao, and Hui-Yun Zhang have contributed equally to this work.

Jian-Nan Yao, and Hui-Yun Zhang are the corresponding authors of this article.

Systematic review registration: INPLASY: 202260021.

Contributions: Hao-Ning Lan and Hui-Yun Zhang served as principal authors and had full access to all the data in the study, taking responsibility for the data analysis accuracy and integrity. Guang-Yu An and Jian-nan Yao contributed to the conception and design. Xu-Ying Huang and Yang Ge contributed to data acquisition and interpretation. Hao-Ning Lan and Hui-Yun Zhang contributed to the draft of the manuscript. Guang-Yu An and Jian-nan Yao contributed to revising the article and final approval.

Acknowledgments: we thank LetPub for its linguistic assistance during the preparation of this manuscript. We also thank Taylor & Francis Editing Services for its linguistic assistance during the preparation of the highlights.

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Lan H-N, Huang X-Y, Ge Y, An G-Y, Yao J-N, Zhang H-Y. Elemental diet preventative effects for adverse events during chemotherapy in patients with esophageal cancer – A systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* 2024;41(3):666-676

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04787>

Correspondence:

Hui-Yun Zhang. Department of Oncology. Beijing Chao-Yang Hospital. Capital Medical University. No. 8, South Road of Workers Stadium. Chaoyang District, Beijing, China 100020
e-mail: ashin1975126@126.com

Resumen

La efectividad de una dieta elemental (DE) para prevenir eventos adversos (EA) durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago (CE) sigue sin estar clara. Este metaanálisis evalúa la eficacia de DE para prevenir EA en pacientes con CE durante quimioterapia. Se realizaron búsquedas en Medline (con PubMed), Embase, Biblioteca Cochrane y Web of Science para recuperar estudios prospectivos y aleatorios publicados antes del 12/04/2023. La razón de probabilidad (RP) de cada EA se calculó usando Review Manager 5.4.1. Se evaluó el riesgo de sesgo y se utilizó un metaanálisis basado en modelo de efectos aleatorios para analizar los datos disponibles. Después de una búsqueda sistemática, se identificaron cuatro estudios prospectivos y aleatorios con 237 pacientes. En cuanto a las toxicidades gastrointestinales, los hallazgos indicaron una tendencia hacia una disminución en el riesgo de mucositis (OM) (OR = 0,54, IC 95 %: 0,25-1,14), estreñimiento (OR = 0,87, IC 95 %: 0,49-1,53) y anorexia (OR = 0,99, IC 95 %: 0,32-3,05) y una tendencia creciente en el riesgo de diarrea (OR = 1,48, IC 95 %: 0,79-2,79) entre los pacientes tratados con DE. Sin embargo, no hubo muestras estadísticas significativas. Para toxicidades hematológicas, el riesgo de neutropenia de todos los grados (RP = 0,28; IC del 95 %: 0,14-0,57), leucopenia grado ≥ 2 (RP = 0,43; IC del 95 %: 0,22-0,84), neutropenia grado ≥ 2 (RP = 0,34; IC del 95 %: 0,17-0,67) y neutropenia grado ≥ 3 (RP = 0,28; IC del 95 %: 0,12-0,63) disminuyó significativamente. Ninguna evidencia firme confirmó el efecto preventivo de DE frente a OM o la diarrea. Una DE sería útil previniendo neutropenia y leucopenia.

Palabras clave:

Dieta elemental. Cáncer de esófago. Evento adverso. Metaanálisis.

INTRODUCTION

Esophageal cancer (EC) is the eighth most diagnosed cancer, accounting for 3 % of annual cases globally. In total, 604,100 new cases of EC were associated with 544,100 deaths globally in 2020 (1). According to the Global Burden of Disease 2019, the number of disability-adjusted life years (DALYs) was 11,666,016.56, and the percentage of DALYs was 0.46 for EC in 2019 (2). EC triggers a series of consequences for patients and society that include reduced quality of life, increased financial burdens, and increased consumption of social resources (3).

Chemotherapy is still the first-line treatment for most end-stage patients with EC due to its excellent effect of inhibiting tumor growth and preventing distant metastases (4). However, chemotherapy causes adverse events (AEs) in 99 % of EC patients. KEYNOTE-590, which is a randomized clinical trial of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for patients with EC, reported nausea (59 %), anemia (44 %), decreased appetite (32 %), decreased neutrophil count (29 %), vomiting (27 %), stomatitis (25 %), and decreased white blood cells (19 %) as the common chemotherapy-related AEs among EC patients (5). A novel treatment direction for early-stage EC involves neoadjuvant immunotherapy with chemotherapy. When chemotherapy is accompanied by immunotherapy, the risks of treatment-related AEs (odds ratio, OR = 1.28, 95 % confidence interval, CI: 1.21-2.84) (6), serious AEs (pooled risk ratio, RR: 1.36, 95 % CI: 1.15-1.61), and discontinuation of treatment caused by AEs (pooled RR: 1.82, 95 % CI: 1.55-2.14) were elevated (7).

Oral mucositis (OM) is one of the most common and clinically significant AEs induced by chemotherapy among patients with EC. Oral pain, inability to eat, weight loss, twice the risk of infection, and systemic expansion of local inflammation are all potential effects of OM. In addition, high-grade OM can lead to patients receiving dose-reduced chemotherapy, delaying the initiation of their anticancer treatment, worsening their prognosis, and increasing their risk of death four-fold compared to patients undergoing chemotherapy without mucositis (8). Various gastrointestinal AEs, such as diarrhea, anorexia, and OM, correlate with each other can cause malnutrition in patients with EC, with an incidence of up to 65-80 %, which is the highest among all cancer patients (9). A poor nutritional status may negatively influence survival, while nutritional supplementation helps improve

the prognosis (10). Patients treated with innovative neoadjuvant chemoradiotherapy (11) or immune checkpoint inhibitors plus anti-angiogenic agents combined with chemoradiotherapy (12) often experience neutropenia and leucopenia, which are the most common grade 3 or 4 treatment-related AEs in EC patients, with an incidence ranging from 40-80 %.

The elemental diet (ED) refers to the daily intake of a single powder dissolved in water containing essential amino acids, carbohydrates, fat, minerals, and vitamins. It lacks complete proteins, eliminating the need for digestion (13). To the best of our knowledge, Elemental® is the sole brand in the field utilizing enteral supplements to reduce chemotherapy-related AEs among patients with EC. In all included clinical trials, the experimental groups (EG) employed Elental®. Currently, ED is widely used to prevent OM during chemotherapy in patients with EC and has been found to have a positive impact on changes in body weight, prealbumin, C-reactive protein, leucopenia (13), transferrin, total amino acids, essential amino acids (14), and lean body mass (15) when compared with the control group (CG). However, the effect of ED on OM remains controversial. Some clinical studies demonstrate that ED can prevent OM in patients with EC during chemotherapy (13,16-18), while others do not support its preventive effect (14,15). A previous meta-analysis suggested that ED could reduce the risk of developing all grade OM (OR = 0.35 CI: 0.12-0.99 $P_{\text{statistics}} = 0.04$; $I^2 = 61$ %) (17). However, this result was unreliable, as one included study (Registration number: UMIN000010860) was grouped based on treatment completion rather than the predetermined scheme (19). This study (Registration number: UMIN000010860) might just suggest that ED could be a test approach, but not a confirmed strategy for the treatment of OM. In addition, the previous meta-analysis just searched the Medline database (via PubMed) and evaluated the risk of OM only. Therefore, in this meta-analysis, we comprehensively and scientifically evaluate the preventive effect of ED on various AEs among esophageal cancer patients treated with chemotherapy.

METHODS

Our study followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and the Cochrane Collaboration Handbook recommen-

dations (20,21). Relevant information is presented in the supplementary materials. This study was based on previously published studies. Ethical approval or patient consent was required. The systematic review is registered on INPLASY: 202260021.

SEARCH STRATEGIES

A systematic search for associated English studies published before April 12, 2023, was conducted in Medline (via PubMed), Embase, Web of Science, and the Cochrane Library. The search terms were ("food, formulated" or "elemental diet") and ("esophagus cancer" or "esophageal neoplasms"). Furthermore, conference proceedings, gray literature, similar meta-analyses, and systematic reviews were reviewed to find studies that met the standards as much as possible. Two reviewers (HL and HZ) independently searched and evaluated potential studies. If discrepancies appeared, the corresponding author would make the final decision. All records were independently imported into EndNote 20.3 by two reviewers (HL and HZ). The integrity and honesty of the studies were then confirmed.

ELIGIBILITY CRITERIA AND SELECTION PROCESS

Studies were included if they met the PICOS criteria as follows.

Participants: (1) eligible patients were confirmed using histological or cytological pathological examinations including, but not limited to, squamous cell carcinoma; (2) eligible patients were at least 18 years old; (3) eligible patients were scheduled to undergo chemotherapy or chemoradiotherapy; and (4) eligible patients maintained adequate hematologic, liver, renal, and cardiac functions.

Interventions: patients received an elemental diet.

Comparators: patients received regular nutritional supplements.

Outcomes: the incidence of AEs in EC patients during chemotherapy treated with ED or a regular diet included OM, diarrhea, nausea, constipation, anorexia, leucopenia, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. The severity of AEs in these studies was classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). The risk of all-grade AEs, the incidence of grade ≥ 2 AEs, and the incidence of grade ≥ 3 AEs were assessed.

Study design: prospective and randomized studies were included.

The identified study was excluded if any of the following situations occurred: (1) uncontrolled infection, poor diabetes control, or insulin treatment; (2) receiving an elemental diet with other nutritional supplements, such as glutamine; or (3) if it was a single arm study, case report, observational study, or retrospective study.

All of the studies were first imported into EndNote 20.3, and the automation tools removed duplications. In addition, two reviewers (HL and HZ) independently screened the titles and abstracts. Subsequently, they reviewed the full text to retrieve potentially eligible studies. If inconsistencies emerged, the corresponding author made the final decision.

DATA EXTRACTION AND RISK OF BIAS ASSESSMENT

The data in the study were independently extracted by two reviewers (HL and HZ), and any dispute was adequately resolved through discussion. The following data were collected: first author, publication year, country, age, treatment, control arms, number of patients, the percentage of males, characteristics of patients, study period, grading system, the incidence of outcomes, and study methods.

The recommendations of the Cochrane Collaboration Handbook were utilized to evaluate the bias risk, and it was classified as "low", "unclear", and "high" in several areas (21). These areas included the following: "random sequence generation", "allocation concealment", "blinding of participants and personnel", "blinding of outcome assessment", "incomplete outcome data", "selective reporting", and "other bias". If other oral medications or comfort nursing were utilized in a study, "other bias" was considered high risk.

STATISTICAL ANALYSES

This study was based on the recommendations of the Cochrane Collaboration Handbook recommendations (22). First, the odds ratio (OR) was calculated to evaluate the pooled effect sizes for dichotomous variables. The standard mean differences (SMD) were calculated for the effect sizes referring to the continuous outcome expressed by group means and standard deviations (SDs). A 95 % confidence interval (CI) was used to measure uncertainty (23). Forest plots were drawn to visually display the results. Second, in this meta-analysis, heterogeneity was evaluated using I^2 statistics. When I^2 reached 50 %, heterogeneity was assessed as high (24). If heterogeneity existed, a random effect model was used. Otherwise, a fixed model was used. Furthermore, the significance level for the $P_{\text{heterogeneity}}$ value was set at 0.1. The included studies were excluded on an individual basis to detect potential bias. Third, funnel plots were drawn to detect potential bias using intuitive vision, and the Egger test was conducted in which the significance level for the P_{egger} value was set at 0.05 (25). Review Manager 5.4.1 and Stata MP 16.0 for Windows (64-bit 86-64) software were utilized for all of the statistical analyses.

RESULTS

Figure 1 shows the flow diagram of the study (PRISMA 2020). The search yielded 294 potential studies, of which 102 were duplicates. Two reviewers (HL and HZ) independently selected titles and abstracts and excluded 181 articles for not following the inclusion criteria. Two reviewers thoroughly reviewed the entire text, and four studies were finally included in the meta-analysis (13-16). One study in which the EG received an ED along with other nutritional supplements was excluded (18).

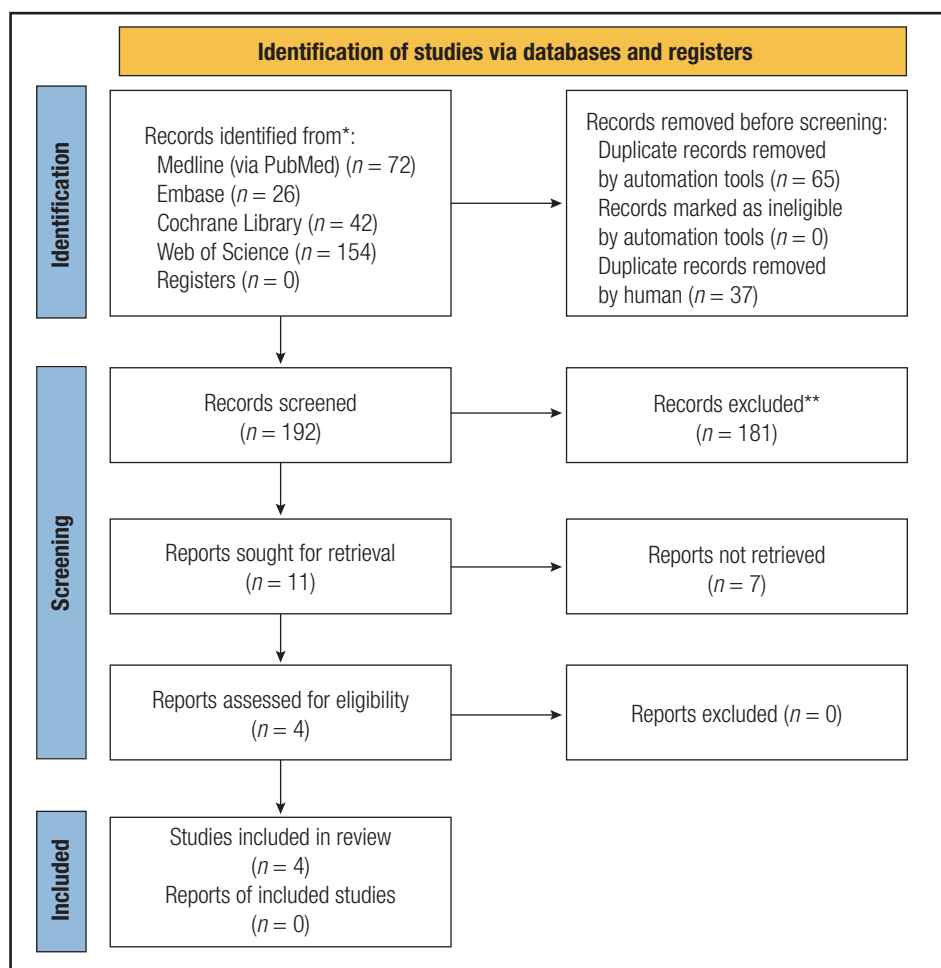


Figure 1.

Literature review flowchart. Modified from Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

STUDY CHARACTERISTICS

Table I summarizes the primary features of the qualified studies. All four studies were conducted in Japan and published between 2016 and 2021. A total of 237 patients were included, while the CG consisted of 120 participants. A total of 82.7 % (n = 196) of the patients were men. Patients received chemotherapy alone in three studies, while in one study they received chemoradiotherapy and radiation therapy. In all of the included studies, the EG received an ED (300 kcal/day or 600 kcal/day), while the CG was treated with a regular diet. In one study, the CG received azulene to relieve OM (15). The treatment course lasted 2 to 9 weeks. The grading system utilized the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

QUALITY OF THE INCLUDED STUDIES

Regarding performance bias, three trials were not blind for the patient (13-15), and one trial did not explain the details of blinding for patients (16). Regarding detection bias, three trials did not explain the details of blinding for doctors (14-16), and

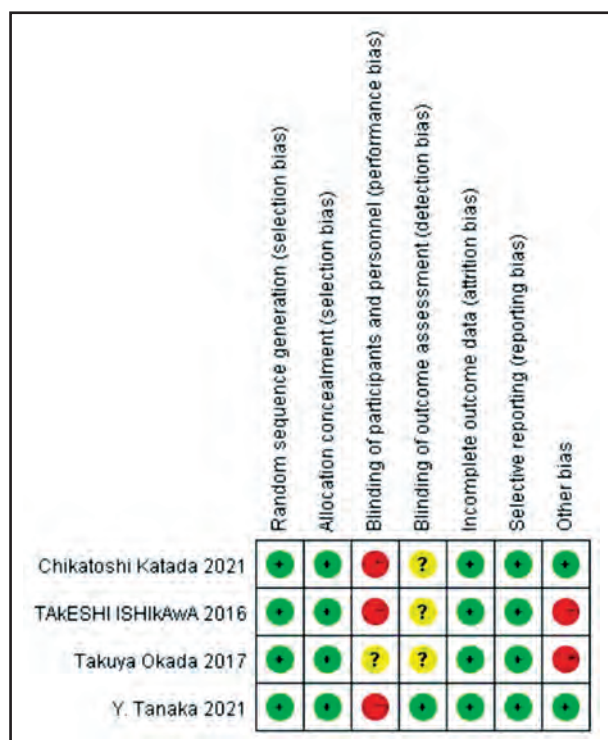
one trial was evaluated by blinded dental oncology specialists (13). Regarding other biases, two trials used a gargle containing 0.08 % lidocaine or azulene to relieve oral pain. Hence, the other bias was high (15,16). Figure 2 summarizes the biases in the included studies.

GASTROINTESTINAL TOXICITIES

Three trials investigated the risk of OM between the ED and non-ED groups, and the results showed that the ED was unable to take effect for preventing OM for EC compared to the CG (OR = 0.54, 95 % CI: 0.25-1.14, $P_{\text{statistics}} = 0.10$; $I^2 = 0.0$ %; Figure 3). Then the references were then excluded on a case-by-case basis. Each value of I^2 was 0.00 %, hence, no heterogeneity was observed. The funnel plot and the quantitative Egger test ($P_{\text{egger}} = 0.57$) showed that there was no publication bias. Among the four included trials, the risk of grade ≥ 2 OM events (OR = 0.46, 95 % CI: 0.17-1.27, $P_{\text{statistics}} = 0.13$; $I^2 = 58$ %) and grade ≥ 3 OM events (OR = 0.45, 95 % CI: 0.11-1.77, $P_{\text{statistics}} = 0.40$; $I^2 = 0$ %) did not have statistical significance between the ED and non-ED groups (Fig. 3). However,

Table I. Demographic characteristics of previous studies

UMIN	UMIN000,025,412	UMIN000,007,960	UMIN000,007,609	UMIN000,004,898
Author	Tanaka Y et al.	Ishikawa T et al.	Katada C et al.	Okada T et al.
Year	2021	2016	2021	2017
Country	Japan	Japan	Japan	Japan
Age	Median 68.0 (44.0, 86.0)/68.0 (34.0, 83.0)	Median 68.0 (50.0-76.0)/ 66.0 (44.0-79.0)	Mean 67.8/66.7	Mean 65.3/67.1
% male	78.1 %/86.2 %	87.5 %/ 76.5 %	83.3 %/ 82.9 %	90.0 %/80.0 %
Number	55/58	16/17	36/35	10/10
Treatment arms control	ED (600.0 kcal/day) ED (-)	ED (300.0 kcal/day) Azulene (+)	ED (600.0 kcal/day) ED (-)	ED (300.0 kcal/day) ED (-)
Therapy	Chemotherapy	Chemotherapy or chemoradiotherapy	Chemotherapy	Chemotherapy
Grading system	CTCAE	CTCAE	CTCAE	CTCAE
Study period	9 weeks	4 weeks	9 weeks	2 weeks

**Figure 2.**

Risk of bias graph.

the occurrence of OM tended to be reduced in the ED group compared to the CG, although none of these results were statistically significant, in contrast to some previous studies. The heterogeneity for grade ≥ 3 OM events ($I^2 = 0\%$) was

low. The heterogeneity for grade ≥ 2 OM events ($I^2 = 58\%$) was high. To explore the heterogeneity, the references were excluded on a case-by-case basis. The heterogeneity of grade ≥ 2 OM was reduced when the study by Katada et al. was excluded (OR = 0.29, 95 % CI: 0.14-0.64, $P_{\text{statistics}} < 0.05$; $I^2 = 0\%$).

There was no statistical significance between the ED and non-ED groups for the risk of diarrhea (OR = 1.48, 95 % CI: 0.79-2.79, $P_{\text{statistics}} = 0.22$; $I^2 = 0\%$), nausea (OR = 0.82, 95 % CI: 0.34-1.99, $P_{\text{statistics}} = 0.66$; $I^2 = 47\%$), constipation (OR = 0.87, 95 % CI: 0.49-1.53, $P_{\text{statistics}} = 0.62$; $I^2 = 0\%$), and anorexia (OR = 0.99, 95 % CI: 0.32-3.05, $P_{\text{statistics}} = 0.99$; $I^2 = 56\%$) (Table II). The funnel plot and the quantitative Egger test showed no evidence of publication bias. In addition, there were no statistical differences among the risks of high grade (grade ≥ 2 and grade ≥ 3) diarrhea, nausea, constipation, and anorexia between the ED and non-ED groups (Table II).

HEMATOLOGICAL TOXICITIES

Hematological toxicities were involved in three studies. Compared to the CG, patients received an ED had a significantly decreased risk of neutropenia (OR = 0.28, 95 % CI: 0.14-0.57, $P_{\text{statistics}} < 0.05$; $I^2 = 0\%$, Fig. 4). In addition, the same method was used to analyze the risk of leucopenia (OR = 0.50, 95 % CI: 0.25-1.00, $P_{\text{statistics}} = 0.05$; $I^2 = 0\%$), anemia (OR = 1.06, 95 % CI: 0.44-2.55, $P_{\text{statistics}} = 0.90$; $I^2 = 0\%$), and thrombocytopenia (OR = 1.26, 95 % CI: 0.64-2.48, $P_{\text{statistics}} = 0.50$; $I^2 = 29\%$) (Table II). There was no difference between the ED and non-ED groups. The funnel plot and the quantitative Egger test showed no publication bias.

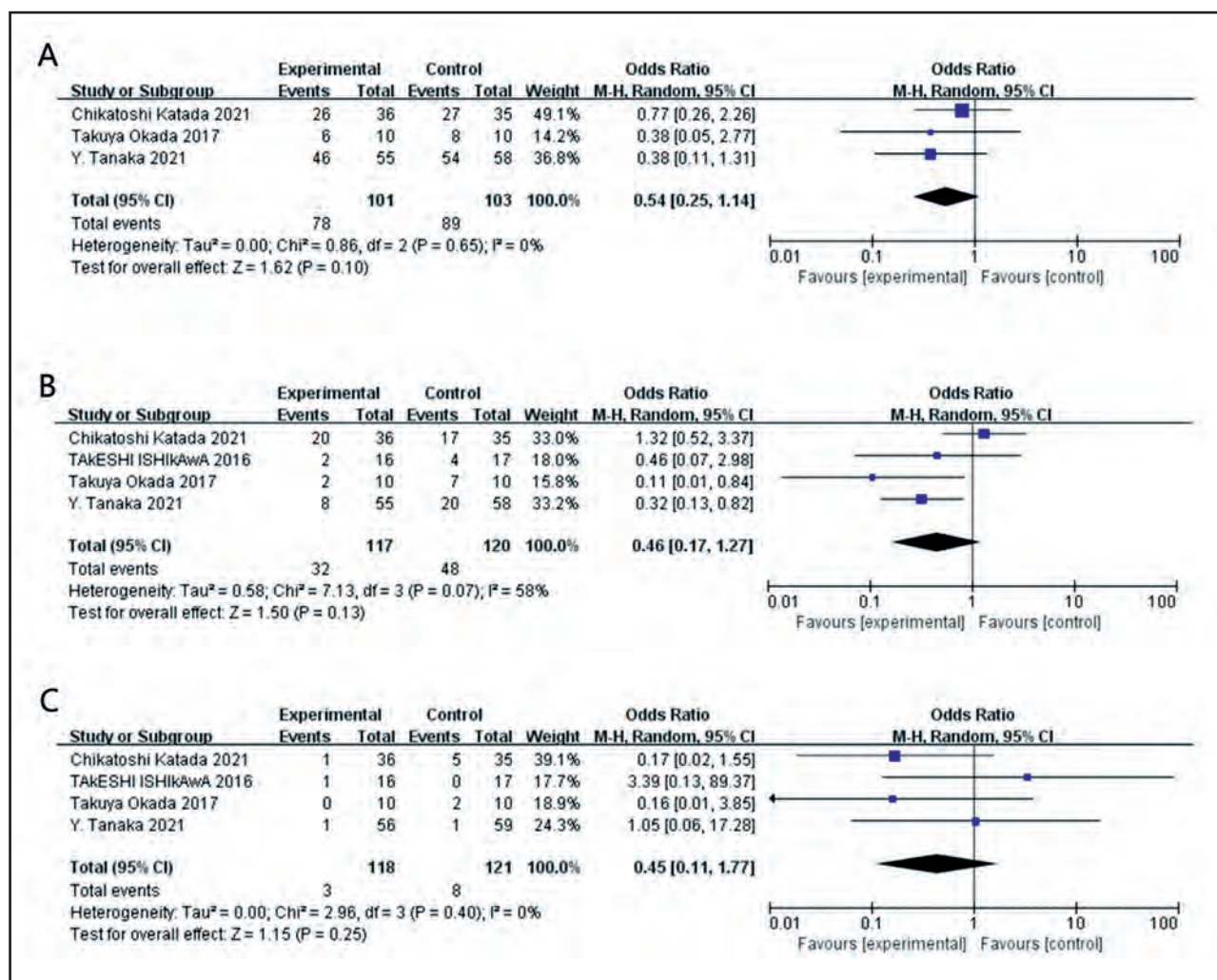


Figure 3.

Incidences of oral mucositis in the ED and non-ED groups: A. All-grade oral mucositis; B. Grade ≥ 2 oral mucositis; C. Grade ≥ 3 oral mucositis.

Table II. Primary results of adverse events in esophageal cancer during chemotherapy

Meta-analyses variables	No. of studies	No. of patients		Pool effect size	I ²	p
		ED	NO-ED			
Gastrointestinal toxicities				Pooled ORs (95 % CI)		
Oral mucositis						
All-grade	4*	78/101	89/103	0.54[0.25,1.14]	0 %	0.10
Grade ≥ 2	4	32/117	48/120	0.46[0.17,1.27]	58 %	0.13
Grade ≥ 3	4**	3/118	8/121	0.45[0.11,1.77]	0 %	0.25
Diarrhea						
All-grade	4	40/117	32/120	1.48[0.79,2.79]	0 %	0.22
Grade ≥ 2	4	16/117	10/120	1.72[0.73,4.07]	0 %	0.22
Grade ≥ 3	4***	4/119	4/122	1.02[0.25,4.23]	0 %	0.98

(Continues on next page)

Table II (cont.). Primary results of adverse events in esophageal cancer during chemotherapy

Meta-analyses variables	No. of studies	No. of patients		Pool effect size	I ²	p
		ED	NO-ED			
Gastrointestinal toxicities				Pooled ORs (95 % CI)		
Nausea						
All-grade	3	44/107	47/110	0.82[0.34,1.99]	47 %	0.66
Grade ≥ 2	3	18/107	21/110	0.56[0.10,3.26]	71 %	0.52
Grade ≥ 3	3**	9/108	8/111	1.10[0.40,3.08]	0 %	0.85
Constipation						
All-grade	3	65/107	70/110	0.87[0.49,1.53]	0 %	0.62
Grade ≥ 2	3**	8/108	9/111	0.88[0.32,2.41]	0 %	0.80
Grade ≥ 3	3***	3/109	3/112	1.03[0.20,5.24]	0 %	0.97
Anorexia						
All-grade	3	81/107	77/110	0.99 [0.32, 3.05]	56 %	0.99
Grade ≥ 2	3	40/107	40/110	1.02 [0.53, 1.98]	0 %	0.95
Grade ≥ 3	3	17/107	10/110	1.88 [0.76, 4.66]	0 %	0.17
Hematological toxicities				Pooled ORs (95 % CI)		
Leucopenia						
All-grade	3*	40/71	54/75	0.50 [0.25, 1.00]	0 %	0.05
Grade ≥ 2	3*	27/71	44/75	0.43 [0.22, 0.84]	0 %	0.01
Grade ≥ 3	3	41/107	53/110	0.41 [0.15, 1.13]	22 %	0.08
Anemia						
All-grade	3	96/107	98/110	1.06 [0.44, 2.55]	0 %	0.90
Grade ≥ 2	3	43/107	46/110	0.92 [0.47, 1.82]	24 %	0.81
Grade ≥ 3	3**	8/108	11/111	0.72 [0.28, 1.88]	0 %	0.51
Neutropenia						
All-grade	3*	26/71	50/75	0.28 [0.14, 0.57]	0 %	< 0.01
Grade ≥ 2	3*	26/71	45/75	0.34 [0.17, 0.67]	0 %	< 0.01
Grade ≥ 3	3	45/107	63/110	0.28 [0.12, 0.63]	0 %	< 0.01
Thrombocytopenia						
All-grade	3	55/107	50/110	1.26 [0.64, 2.48]	29 %	0.50
Grade ≥ 2	3	8/107	14/110	0.55 [0.21, 1.44]	0 %	0.22
Grade ≥ 3	3**	3/108	1/111	2.05 [0.34, 12.16]	0 %	0.43

CI: confidence interval; ED: elemental diet; OR: odds ratio; SMD: standard mean differences. *All patients suffered from this disease in one study. We exclude one study.

All patients did not suffer from this disease in one study. We correct the data. *All patients did not suffer from this disease in two studies. We correct the data.

The risk of grade ≥ 2 leucopenia (OR = 0.43, 95 % CI: 0.22-0.84, $P_{\text{statistics}} < 0.05$; $I^2 = 0\%$, Fig. 5), grade ≥ 2 neutropenia (OR = 0.34, 95 % CI: 0.17-0.67, $P_{\text{statistics}} < 0.05$; $I^2 = 0\%$, Fig. 4), and grade ≥ 3 neutropenia (OR = 0.28, 95 % CI: 0.12-0.63, $P_{\text{statistics}} < 0.05$; $I^2 = 0\%$, Fig. 4) were decreased in the ED group. The risk of grade ≥ 3 anemia showed a decreasing trend (OR = 0.72, 95 % CI: 0.28-1.88, $P_{\text{statistics}} = 0.51$; $I^2 = 0\%$, Table II). No significant differences were found among the risk of grade ≥ 2 anemia, grade ≥ 2 thrombocytopenia, and grade ≥ 3 thrombocytopenia between the ED and non-ED groups (Table II).

DISCUSSION

According to the statistical analysis above, the central conclusion is that the existing evidence cannot support the hypothesis that ED can prevent the occurrence of OM in patients with EC during chemotherapy. However, there is a possibility that an ED can reduce the risk of leucopenia and neutropenia.

OM is among the most common and severe AEs in EC during chemotherapy. Due to its easy absorption when intestinal villi are damaged by chemotherapy (26), an ED is considered to have po-

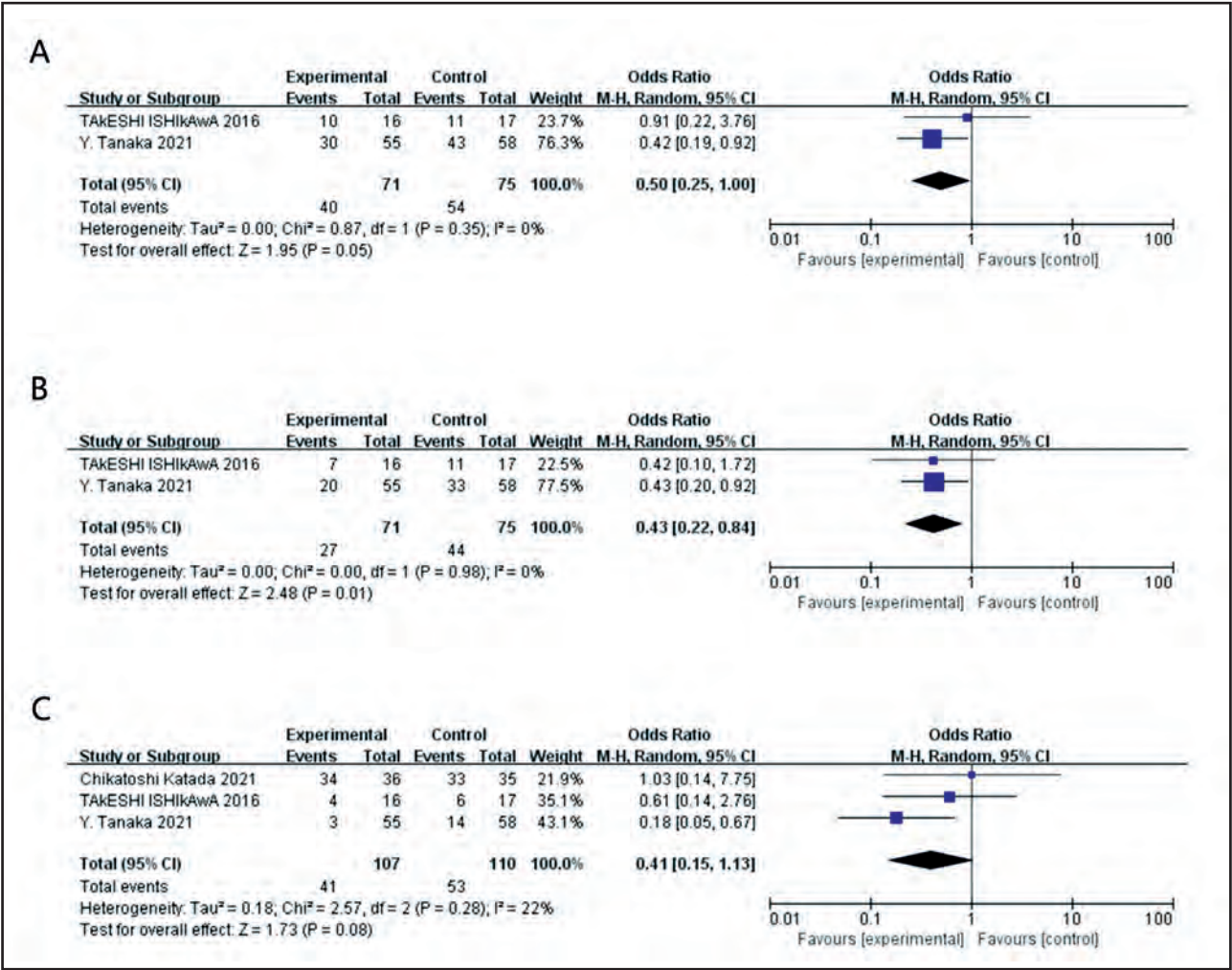


Figure 4. Incidences of neutropenia in the ED and non-ED groups: A. All-grade neutropenia; B. Grade ≥ 2 neutropenia; C. Grade ≥ 3 neutropenia.

tential therapeutic effects and has been widely used, particularly in Japan. However, the clinical efficacy of ED remains controversial. Some studies have found that it is effective (13,16-18), but other studies could not prove its effectiveness (14,15). Therefore, this quantitative meta-analysis synthesized the existing evidence and can be used to guide clinical decision-making. Our results showed that the risk of all-grade OM had a decreasing trend in the ED group compared to the CG, but without statistical differences. These results do not for conclusively support the effectiveness of prevention of ED, and we must interpret the marginal results with caution. In mouse models and human keratinocyte cell lines, an ED accelerates mucosal and skin recovery through FGF2 induction and reepithelization (27) and reduces the expression of cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) by inhibiting NF- κ B activation (28). The results of these studies imply that an ED is probably effective in the treatment of a variety of cutaneous inflammatory disorders, even externally (29). Whether or not the administration of an ED can reduce the risk of OM remains controversial. Hence, more large-scale random controlled trials (RCTs) are required to guide clear clinical decisions.

OM, anorexia, and nutritional disorders are interrelated and constitute a vicious circle of adverse reactions to chemotherapy (30). As a result, gastrointestinal AEs are drawing increasing amounts of attention. However, in this meta-analysis, no direct evidence was found to confirm that an ED could reduce the risk of diarrhea, nausea, constipation, or vomiting. Similarly, compared to the CG, an ED could not reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea, and bloating for Crohn's disease (31). A possible explanation is that chemotherapeutic drugs induce nausea and vomiting by activating neurotransmitter receptors in the area postrema and the vagal afferents (32). Hence, receptor antagonists, such as ondansetron instead of ED, can have satisfactory effects (33). Furthermore, the majority of patients included in the meta-analysis had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-2, which indicated that they were ambulatory and capable of all self-care. Given the abovementioned performance, fewer gastrointestinal adverse reactions occurred, and the efficacy could have been underestimated.

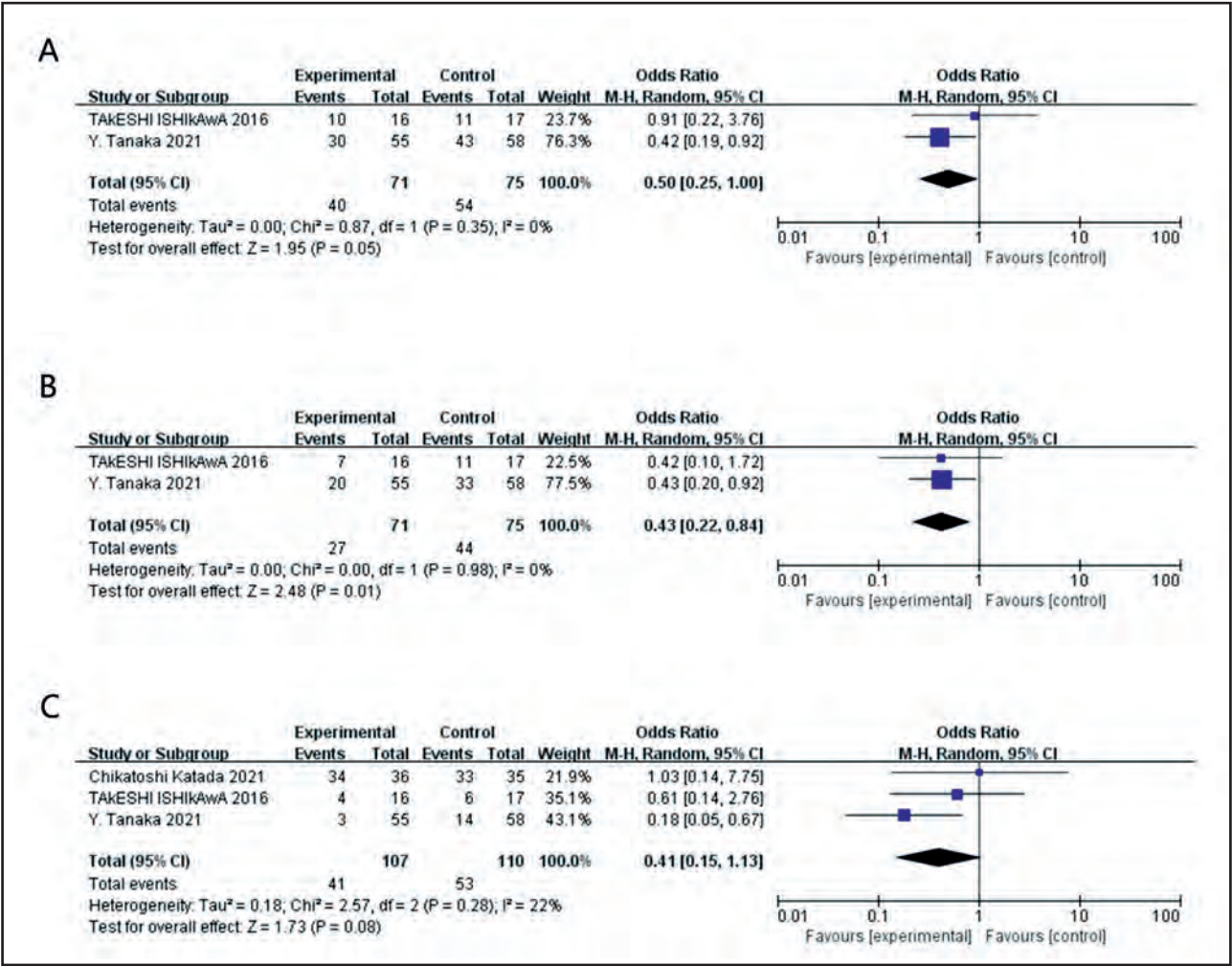


Figure 5. Incidences of leucopenia in the ED and non-ED groups: A. All-grade leucopenia; B. Grade ≥ 2 leucopenia; C. Grade ≥ 3 leucopenia.

Our results showed that an ED helped to reduce all-grade neutropenia, grade ≥ 2 neutropenia, grade ≥ 3 neutropenia, and grade ≥ 2 leucopenia. An ED may also have a positive impact on grade ≥ 3 anemia. Neutropenia easily progresses to febrile neutropenia and even death (34). Leukopenia can be fatal to the patient, especially when they have agranulocytosis and fever (35). Severe anemia can lead to lethargy and heart failure (36). Avoiding these AEs is crucial for maintaining anti-tumour treatment. Several possible reasons might explain this preventive effect. Chemotherapy suppresses the proliferation of the hematopoietic system and restricts the differentiation of progenitor cells into functioning cells (37). An ED contains a variety of amino acids, among which many amino acids can play a mitigating role. Histidine has an antioxidant effect, reducing free radicals induced by cytotoxic therapy (38). Isoleucine can activate the mammalian target of rapamycin complex 1, which plays a critical role in hematopoietic stem cell homeostasis (39). Appropriate arginine and leucine can maintain cell proliferation, especially from the G1 phase to the S and G2/mitotic phases, oxidative metabolism, and protein translation in mouse embryonic stem cells (40).

We found during the data analysis that the ED group had a tendency for higher levels of aspartate transferase (AST) and alanine transaminase (ALT). Two investigations found that the ED group frequently had elevated AST and ALT levels compared to the CG (13,15). This consequence may due to the metabolism of multiple amino acids is closely related to the liver (38), and excessive amino acids increase the burden on the liver of tumor patients, increasing ALT. Further experiments are required to prove this speculation. However, in general, this suggests that clinicians should assess the liver function of patients with esophageal cancer in advance when using an ED to avoid causing a more significant burden on the liver.

We also closely examine the influence of compliance with the ED and the compare total calorie/protein intake. In one study, it was found that completing the ED diet may predict a decrease in the occurrence of OM in EC patients during chemotherapy (19). It is possible that patients who can complete the ED have better physical conditions, making them more capable of receiving chemotherapy entirely. However, one of the four articles

included in this study indicated that patients achieving 100 % compliance with the ED were more likely to tolerate complete chemotherapy compared to those who could not receive a complete the ED diet. Surprisingly, it did not lead to a reduction in the incidence of OM (13). The difference between the two studies could be explained as follows: first, in the initial study, the severity of OM in patients was higher, allowing the ED to demonstrate a more pronounced preventive effect; and second, the sample size in both studies were not large, making the statistical results somewhat unreliable. In the future, a larger sample size and a more objective evaluation system will be necessary. Regarding the total calorie/protein intake, most studies lack relevant information, and only one study suggests that the difference in calorie intake between the two groups is not significant, and the protein intake in the ED diet tends to be higher, with potential statistically significant differences (14). Compared to a normal diet, an ED can significantly increase the levels of amino acids in the blood of EC patients undergoing chemotherapy (14), which may help prevent chemotherapy-related AEs (41). Glutamine has also captured the attention of many researchers. We do not know if the control group has an additional intake of immune nutrients, as the control group uses regular diet. We believe it is unlikely that this will have an impact on the research results because the EG is supplemented with an ED on the basis of a conventional diet, and the immune nutritional content of the conventional diet was not as high as ED, and the nutrients in the conventional diet were not as easy to absorb and utilize as those in the ED. Furthermore, an additional study suggested that ED plus glutamine was more effective in preventing chemotherapy-related AEs in EC patients compared to glutamine alone or regular diet (18). Patients with advanced or postoperative EC often require 4-6 cycles of chemotherapy; however, the study period of the trials that were included was 2-9 weeks, which translates 1-3 cycles. This inconsistent trial duration may affect ED's ability to prevent treatment-related AEs in EC patients, as some chemotherapy reactions have additive effects, including hematological toxicity. More outstanding clinical trials that can offer comprehensive reference materials for the clinical role of ED would be helpful in the future.

STRENGTHS AND LIMITATIONS

This meta-analysis had the following strengths. First, to our knowledge, this was the first meta-analysis to comprehensively evaluate the preventive effect of an ED on AEs during chemotherapy in patients with esophageal cancer. The results could help clinicians to fully understand the role of an ED. Second, the previous meta-analysis involved the preventive effect of an ED for OM during chemotherapy in EC by simply searching on Medline (via PubMed) and including articles from non-randomized controlled studies. We searched four databases and read the full text to ensure all studies were randomized and controlled. We corrected retrieval and inclusion errors and hoped to reach more scientific and rigorous conclusions. Third, we found that an ED can help

prevent leucopenia and neutropenia during chemotherapy in EC. This finding could help to broaden the scope of ED applications and establish it as an adjunct to EC with chemotherapy as a way to reduce hematologic toxicities.

This meta-analysis had the following limitations. First, only four clinical studies were enrolled, and some indicators were only involved three studies, which must be considered when interpreting the results. Second, the primary features contained clinical heterogeneity, including therapy (chemoradiotherapy or chemotherapy) and the study period. Parts of the trials used a gargle containing 0.08 % lidocaine or azulene to relieve symptoms. Third, the production of a suitable placebo was technically and ethically problematic, meaning that the blinding of participants and personnel was not particularly strict. Fourth, it is important to note that the four clinical studies were carried out only in Japan, and the findings may not be regarding extrapolated to other populations. To enhance the reliability of the results regarding whether an ED can help prevent treatment-related AEs among cancer patients worldwide, additional high-quality and multicenter clinical studies are needed. Fifth, there are limitations on the applicability of the conclusion to other brands, as only Elental® was included in our study. To address this gap, further clinical trials investigating various brands are required.

CONCLUSIONS

In this study, it was found that an elemental diet may decrease the risk of leucopenia and neutropenia during chemotherapy in EC. However, no significant improvement in other side effects was observed. As such, whether to use an ED requires a detailed evaluation by clinicians, and agreement should be reached through patient communication.

REFERENCES

1. Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*; 2022. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.054
2. Network GBoDC;Pages. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>
3. Lagergren P, Johar A, Rosenlund H, Arnberg L, Haglund L, Ness-Jensen E, et al. Severe reflux, sleep disturbances, and health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *J Cancer Surviv* 2021;15(6):818-24. DOI: 10.1007/s11764-020-00974-9
4. He S, Xu J, Liu X, Zhen Y. Advances and challenges in the treatment of esophageal cancer. *Acta Pharm Sin B* 2021;11(11):3379-92. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.008
5. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021;398(10302):759-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4
6. Lu Y, Xu M, Guan L, Yang Y, Chen Y, Yang Y, et al. PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother* 2022;45(5):243-53. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000420
7. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal

- cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022;109:108790. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108790
8. Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. *JCO Oncol Pract* 2020;16(3):103-9. DOI: 10.1200/JOP.19.00652
 9. Riccardi D, Allen K. Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control* 1999;6(1):64-72. DOI: 10.1177/107327489900600106
 10. Chen MF, Hsieh CC, Chen PT, Lu MS. Role of Nutritional Status in the Treatment Outcome for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nutrients* 2021;13(9). DOI: 10.3390/nu13092997
 11. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(27):2796-803. DOI: 10.3390/nu13092997
 12. Zhang B, Qi L, Wang X, Xu J, Liu Y, Mu L, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2020;40(12):711-20. DOI: 10.1002/cac2.12119
 13. Tanaka Y, Takeuchi H, Nakashima Y, Nagano H, Ueno T, Tomizuka K, et al. Effects of an elemental diet to reduce adverse events in patients with esophageal cancer receiving docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil: a phase III randomized controlled trial-EP0C 2 (JFMC49-1601-C5). *ESMO Open* 2021;6(5):100277. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100277
 14. Katada C, Fukazawa S, Sugawara M, Sakamoto Y, Takahashi K, Takahashi A, et al. Randomized study of prevention of gastrointestinal toxicities by nutritional support using an amino acid-rich elemental diet during chemotherapy in patients with esophageal cancer (KDOG 1101). *Esophagus* 2021;18(2):296-305. DOI: 10.1007/s10388-020-00787-w
 15. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, Okayama T, Sakamoto N, Gen Y, et al. The amino acid-rich elemental diet Elental(R) preserves lean body mass during chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep* 2016;36(2):1093-100. DOI: 10.3892/or.2016.4877
 16. Okada T, Nakajima Y, Nishikage T, Ryotokuji T, Miyawaki Y, Hoshino A, et al. A prospective study of nutritional supplementation for preventing oral mucositis in cancer patients receiving chemotherapy. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(1):42-8. DOI: 10.6133/apjcn.112015.03
 17. Tanaka Y, Shimokawa T, Harada K, Yoshida K. Effectiveness of elemental diets to prevent oral mucositis associated with cancer therapy: A meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2022;49:172-80. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.03.005
 18. Tanaka Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Osada S, Shimokawa T, Yoshida K. Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. *Support Care Cancer* 2016;24(2):933-41. DOI: 10.1007/s00520-015-2864-9
 19. Tanaka Y, Ueno T, Yoshida N, Akutsu Y, Takeuchi H, Baba H, et al. The effect of an elemental diet on oral mucositis of esophageal cancer patients treated with DCF chemotherapy: a multi-center prospective feasibility study (EPOC study). *Esophagus* 2018;15(4):239-48. DOI: 10.1007/s10388-018-0620-1
 20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
 21. Higgins JPT, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020.
 22. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. 2011.
 23. Larry V, Hedges. *Advances in statistical methods for meta-analysis*. New Directions for Program Evaluation 1984;1984(24):25-42. DOI: 10.1002/ev.1376
 24. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58. DOI: 10.1002/sim.1186
 25. Egger M, Juni P, Bartlett C, Hohenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 2003;7(1):1-76. DOI: 10.3310/hta7010
 26. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277-84. DOI: 10.1038/nrc1318
 27. Harada K, Ferdous T, Kobayashi H, Ueyama Y. Elemental Diet Accelerates the Recovery From Oral Mucositis and Dermatitis Induced by 5-Fluorouracil Through the Induction of Fibroblast Growth Factor 2. *Integr Cancer Ther* 2018;17(2):423-30. DOI: 10.1177/1534735417721014
 28. Harada K, Ferdous T, Mizukami Y, Mishima K. Elemental diet inhibits proinflammatory cytokine production in keratinocytes through the suppression of NF-kappaB activation. *Oncol Rep* 2018;40(1):361-8. DOI: 10.1002/onc.3618
 29. Harada K, Takenawa T, Ferdous T, Mizukami Y, Mishima K. Elemental diet directly affects chemotherapy-induced dermatitis and raw wound areas. *Mol Clin Oncol* 2020;13(2):209-15. DOI: 10.3892/mco.2020.2050
 30. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S39-50. DOI: 10.1016/j.ejon.2005.09.006
 31. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD000542. DOI: 10.1002/14651858.CD000542.pub3
 32. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356-67. DOI: 10.1056/NEJMr1515442
 33. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, Pelosof LC, Gerber DE, Seltzer JA, et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin* 2022;72(6):570-93. DOI: 10.3322/caac.21727
 34. Nomura H, Tsuji D, Demachi K, Mochizuki N, Matsuzawa H, Yano T, et al. ABCB1 and ABCG2 genetic polymorphism as risk factors for neutropenia in esophageal cancer patients treated with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;86(2):315-24. DOI: 10.1007/s00280-020-04118-9
 35. Christen D, Brummendorf TH, Panse J. [Leukopenia - A Diagnostic Guideline for the Clinical Routine]. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142(23):1744-9.
 36. Abdel-Razeq H, Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;145:102837. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
 37. de Rouw N, Piet B, Derijks HJ, van den Heuvel MM, Ter Heine R. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity. *Drug Saf* 2021;44(12):1271-81. DOI: 10.1007/s40264-021-01135-2
 38. Holecck M. Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients* 2020;12(3). DOI: 10.3390/nu12030848
 39. Yin N, Jin G, Ma Y, Zhao H, Zhang G, Li MO, et al. SZT2 maintains hematopoietic stem cell homeostasis via nutrient-mediated mTORC1 regulation. *J Clin Invest* 2022;132(20). DOI: 10.1172/JCI146272
 40. Correia B, Sousa MI, Branco AF, Rodrigues AS, Ramalho-Santos J. Leucine and Arginine Availability Modulate Mouse Embryonic Stem Cell Proliferation and Metabolism. *Int J Mol Sci* 2022;23(22). DOI: 10.3390/ijms232214286
 41. Andou A, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kamada N, Kobayashi T, et al. Dietary histidine ameliorates murine colitis by inhibition of proinflammatory cytokine production from macrophages. *Gastroenterology* 2009;136(2):564-74.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.062



Revisión

Can caffeine improve your performance? Psychophysiological effects — A systematic review

¿Puede la cafeína mejorar tu rendimiento? Efectos psicofisiológicos: una revisión sistemática

Nicolás Saavedra Velásquez, Víctor Cuadrado Peñafiel, Ricardo de la Vega Marcos

Department of Physical Education, Sports & Human Movement. Facultad de Formación de Profesorado y Educación. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain

Abstract

Caffeine is a widely used ergogenic aid in society, which has made it a topic of interest due to its various benefits at cognitive, physiological, and sports levels, among others. This review aims to investigate the potential benefits of caffeine supplementation in psychophysiological performance through a structured search in the SportsDiscus/Scopus/MEDLINE and Web of Science databases (October 2022). This review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guideline, and the inclusion criteria were defined based on the PICOS model. Double-blind, randomized/semi-randomized crossover articles comparing caffeine intake with an identical placebo condition were included. Filters by age or gender of the participants were not applied. The initial search gave a result of 201 articles, which after eliminating duplicates and applying the inclusion and exclusion criteria, the final sample for this review was 8 studies. The review concluded that 3 (37.5 %) found favorable ergogenic effects, 4 (50 %) found partial effects, and 1 (12.5 %) found no effects of caffeine supplementation on variables related to psychophysiological performance. In general, both partial and negative results could be linked to insufficient doses to produce any change, likewise, habitual caffeine consumption is also a variable that could be attenuating its potential ergogenic effect. In conclusion, moderate doses of caffeine 3-6 mg/kg seem to be an effective strategy to improve the psychophysiological response in various contexts without generating detrimental effects on performance, as long as the intervention designs consider the variables that could condition its effect.

Keywords:

Caffeine. Cognitive. Energy drink. Psychophysiological.

Received: 16/06/2023 • Accepted: 23/02/2024

Author's contributions: NSV conceived and designed the research, analyzed and interpreted the data, reviewed the paper, and wrote the article. RDV and VCP designed the research, critically reviewed the document, and approved the final version submitted for publication.

Funding: this research did not receive any external funding.

Data availability statement: the data sets used and/or analyzed during this research are available from the corresponding author upon reasonable request.

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

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Saavedra Velásquez N, Cuadrado Peñafiel V, de la Vega Marcos R. Can caffeine improve your performance? Psychophysiological effects — A systematic review. *Nutr Hosp* 2024;41(3):677-685

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04820>

Correspondence:

Nicolás Saavedra Velásquez. Departamento de Educación Física, Deporte y Motricidad Humana.
C/ Francisco Tomás y Valiente, 3. Fuencarral-El Pardo.
28049 Madrid, Spain
e-mail: nsaavedrav1@gmail.com

Resumen

La cafeína es una ayuda ergogénica de amplio uso en la sociedad, lo que la ha convertido en un tema de interés por sus diversos beneficios a nivel cognitivo, fisiológico y deportivo, entre otros. Esta revisión tiene como objetivo investigar los beneficios potenciales de la suplementación de cafeína sobre el rendimiento psicofisiológico a través de una búsqueda estructurada en las bases de datos SportsDiscus/Scopus/MEDLINE y Web of Science (octubre de 2022). Esta revisión siguió la guía Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) y los criterios de inclusión se definieron en función del modelo PICOS. Se incluyeron artículos doble ciego, cruzados y aleatorizados/semialeatorizados en donde se comparó la ingesta de cafeína con una condición idéntica de placebo. No se aplicaron filtros por edad ni sexo de los participantes. La búsqueda inicial dio un resultado de 201 artículos, los cuales, después de eliminar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, dieron una muestra final para esta revisión de 8 estudios. La revisión concluyó que 3 (37,5 %) encontraron efectos ergogénicos favorables, 4 (50 %) encontraron efectos parciales y 1 (12,5 %) no encontró efectos de la suplementación de cafeína sobre las variables relacionadas con el rendimiento psicofisiológico. En general, los resultados tanto parciales como negativos podrían estar ligados a dosis insuficientes para producir algún cambio; de igual forma, el consumo habitual de cafeína también es una variable que podría estar atenuando su potencial efecto ergogénico. En conclusión, dosis moderadas de cafeína de 3-6 mg/kg parecen ser una estrategia eficaz para mejorar la respuesta psicofisiológica en diversos contextos, sin generar efectos perjudiciales en el rendimiento, siempre y cuando los diseños de intervención consideren las variables que podrían condicionar su efecto.

Palabras clave:

Cafeína. Cognitivo. Bebida energética. Psicofisiológico.

INTRODUCTION

Caffeine is known as one of the most used stimulant substances by people. It is possible to find it in various plants, such as tea, cocoa, mate, among others. Today, due to its easy access and wide consumption at different levels by most segments of the population, caffeine has probably become the most widely used drug substance in the world (1). Its use is mainly due to its effect on the central nervous system (CNS) (2), which brings a series of potential benefits that support its wide use in various contexts. Due to this, have been investigated the beneficial effects that it generates both at the central level, perception of effort, levels of alertness, variables related to sports performance, among others (3,4).

The main mechanism of action is its impact on the CNS by blocking adenosine receptors, specifically on the A1 and A2a isoforms (5), which this action brings with it a late appearance of fatigue, increased motivation, alertness and vigilance (6-8). It is possible to find different isoforms of these receptors, which are in charge of mediating different effects (A1, A2A, A2B and A3), where A1 has a mainly inhibitory effect while the excitatory effects are related to A2a (9). It has also been shown that caffeine increases the release of calcium from the sarcoplasmic reticulum (10), which plays a fundamental role in the activation and interaction of cross-bridges to produce muscle contraction (actin-myosin interaction). In the research by Lindinger et al. it was observed that caffeine plays a role in the regulation of plasmatic and intracellular levels of potassium (K) by stimulating the Na-K pump (11). These mentioned phenomena could enhance the excitation-contraction coupling explaining the improvements in muscular aspects with the use of caffeine, however, the mechanisms are still not entirely clear.

Every day people are exposed to various stressful situations, whether physical, work, psychological, social, among others. All these variables, both external and internal, have an impact on the response of each individual. Physical fatigue is a phenomenon conditioned by various psychophysiological factors which are linked to responses such as: less alertness, less concentration and motivation; lower labor productivity; decreased neuromuscular performance; tremors and pain; respiratory, circulatory and neuromuscular overload; lower frequency in electromyographic

signal; loss of resistance and duration in isometric efforts; increased lactate and increased core temperature (12).

Not only external stress can induce these psychophysiological changes, but also other variables such as visual and/or auditory stimuli can modify both the perception and the degree of response of each individual. Such is the case of the research carried out by Bigliassi et al. where it was shown that, in an exhaustive isometric exercise exposed to sensory stimuli, the motivational stimuli produced higher force levels during the last seconds of the contraction, improved situational motivation and positively impacted the modulation of low-frequency theta waves (fatigue suppression) and increased beta activity (arousal level) (13).

The variability of the responses is conditioned by the magnitude of the stressor (intensity of the exercise, degree of complexity of the task, among others). To the extent that this is smaller, the individual's attention is focused more on external sensory signals while in the opposite case, the greater the external magnitude the attention is focused on internal signals thus inducing a greater impact on the psychophysiological response. In this sense, a proposal that seeks to respond to this complex and multifaceted phenomenon is the dual mode theory which seeks to explain the possible mechanisms involved in the internal response induced by fatigue at high intensities. This theory proposes that affective responses to exercise are jointly influenced by cognitive factors and interoceptive signals (14).

It is also known that exposure to these stressful contexts brings with it a deterioration of cognitive functions, either acutely due to a high workload, situations under high pressure and/or a context of sports competition, as well as chronically as it is in the case of people suffering from neurodegenerative diseases. In any case, this situation will generate psychophysiological changes that will generate a deterioration in cognitive functions and, consequently, a lower response to stimuli and the ability to make decisions. In this context, it has been seen that caffeine has shown beneficial results in terms of improving cognitive function (15). Research has shown that caffeine supplementation not only has a potential effect in attenuating and retarding cognitive decline caused by various brain disorders and diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and sleep deprivation (16), but also generates positive effects in various tests also related to cognitive functions, such

as: reaction time; election time; alertness; surveillance; response speed, among others (17,18). In the sports field, Khcharem et al. demonstrated that in recreational runners supplementation with 3 mg/kg of caffeine was also able to improve running performance, cognitive function, and psychological state, without affecting oxidative stress markers (19). Overall, the use of caffeine has shown positive results in improving performance in endurance running (20), better performance in team sports (21), combat sports (22), among others.

That said, and based on the information found in the literature on the psychophysiological effects of caffeine supplementation the objective of this systematic review is to investigate and update the effects of caffeine in any of its formats and different types of populations on variables associated with psychophysiological, sports and cognitive performance.

METHODS

SEARCH STRATEGY

The present systematic review was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Inclusion criteria were defines using the PICOS model (Table I).

Table I. PICOS criteria for the inclusion of studies in the systematic review

Parameters	Inclusion criteria
Population	Healthy adults
Intervention	Caffeine supplementation
Comparators	Same conditions with placebo
Outcomes	Variables related to psychophysiological, psychomotor, cognitive, and sports performance
Study design	Randomized/semi-randomized, double-blind controlled trials

Searches were made in the MEDLINE, Web of Science, Scopus, and SportDiscus databases. The detail of the search equation and the respective filters used according to each bibliographic search engine are detailed below:

- MEDLINE search: (caffeine or coffee or energy drinks) AND (psychology or psychological) AND physiology. The filters used were clinical trials published from 01/01/2002 to 10/24/2022, published in English and humans.
- Web of Science Search: (caffeine or coffee or energy drinks) AND (psychology or psychological) AND physiology. The filters used were articles published in English from 01/01/2002 to 10/24/2022.

- Scopus search: (caffeine or coffee or energy drinks) AND (psychology or psychological) AND physiology. The filters used were articles published from 01/01/2002 to 10/24/2022, published in English and humans.
- SportDiscus search: (caffeine or coffee or energy drinks) AND (psychology or psychological) AND physiology. The filters used were articles in English, published in academic journals from 01/01/2002 to 10/24/2022.

SELECTION CRITERIA

The articles found in the search were subjected to a duplicate elimination, the filter was carried out by title and abstract, and finally, the inclusion and exclusion criteria were applied. Studies were considered where the variables evaluated were related to the psychomotor response such as: alertness, response speed, reaction time, among others.

The registries were included using the following criteria: Randomized/semi-randomized controlled trials published from January 1, 2002, to the present (10/24/2022), in English, in any type of population and also that, in any of their conditions the effect of caffeine is measured in isolation.

The following articles were excluded: Trials where caffeine supplementation was combined with some other ingredient, the dose administered was not specified, low study quality (≤ 6 on the PEDro scale), indirect psychophysiological response evaluation (through only use of questionnaires). Meta-analyses, systematic reviews and narratives were not considered.

For the collection and storage of documents, the RefWorks bibliographic manager was used.

STUDY SELECTION

One researcher was in charge of the search process in the databases (NSV). Relevant articles were identified by reading the title and abstract for subsequent full-text review and elimination of duplicates. On this basis of full-text articles considered eligible, the selection criteria were applied to determine the requirements to be part of the systematic review; this process was carried out by the same researcher (NSV). RDV and VCP were part of the search design, review of the document, and analysis and discussion of the results. The results and conclusions were discussed among the three researchers.

DATA EXTRACTION

Once the selection criteria were applied to each article, the following data was extracted: background (author/s, year of publication); sample characteristics (number and characteristics of participants, age, sex); design (characteristics of the intervention); administration (caffeine dose and format); variables evaluated and their respective results.

QUALITY EVALUATION

The Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale was used to determine the quality of the articles which has been shown to be reliable in use in reviews of randomized controlled trials (23). The objective of this scale is to help evaluate the internal validity of the investigations mainly granting scores based on the specification of the inclusion criteria, randomization, blinding, statistical analysis, among others. From a total scale of 11 points, with 10 being the maximum value that can be awarded, all the articles that obtained a score ≤ 6 were left out of the analysis.

RESULTS

SEARCH STRATEGY

The database search resulted in a total of 201 articles. Out of it, 14 duplicates were eliminated and 163 articles were excluded by title and abstract due to the following reasons: They were not found to be related to the topic of this review, narrative, systematic reviews, and meta-analyses. Twenty-four articles were selected for full-text review, where after applying the inclusion/exclusion criteria, 8 articles selected for the final systematic review were chosen (Fig. 1).

PARTICIPANTS

The total sample of the selected articles was 266 participants ($n = 145$ men; $n = 121$ women). The samples of all the articles analyzed in adults where the following characteristics: university population (24,25), recreational runners (26), team sports (27), armed forces (28), regular caffeine users (29) and healthy volunteers in general (30,31).

CAFFEINE SUPPLEMENTATION

Generally, in the literature it can be seen that most trials administer caffeine 60 minutes prior to the intervention; however, this may vary depending on both the research design, as well as its format and absorption time. Two ways have been established to determine the amount of caffeine administered for this type of intervention: absolute (standard amount for all participants) and relative (amount depending on the weight of each individual).

In the articles selected in this systematic review a great variety was observed both in time and in the amount administered where for example, it was found that Smith et al. administered small doses of 1.5 mg/kg in two different periods (1.5 and 3.5 hrs before both interventions, respectively) (24), similar to what was done by Khcharem et al. where three small doses of 2 mg/kg of caffeine were administered overnight as well as a single dose

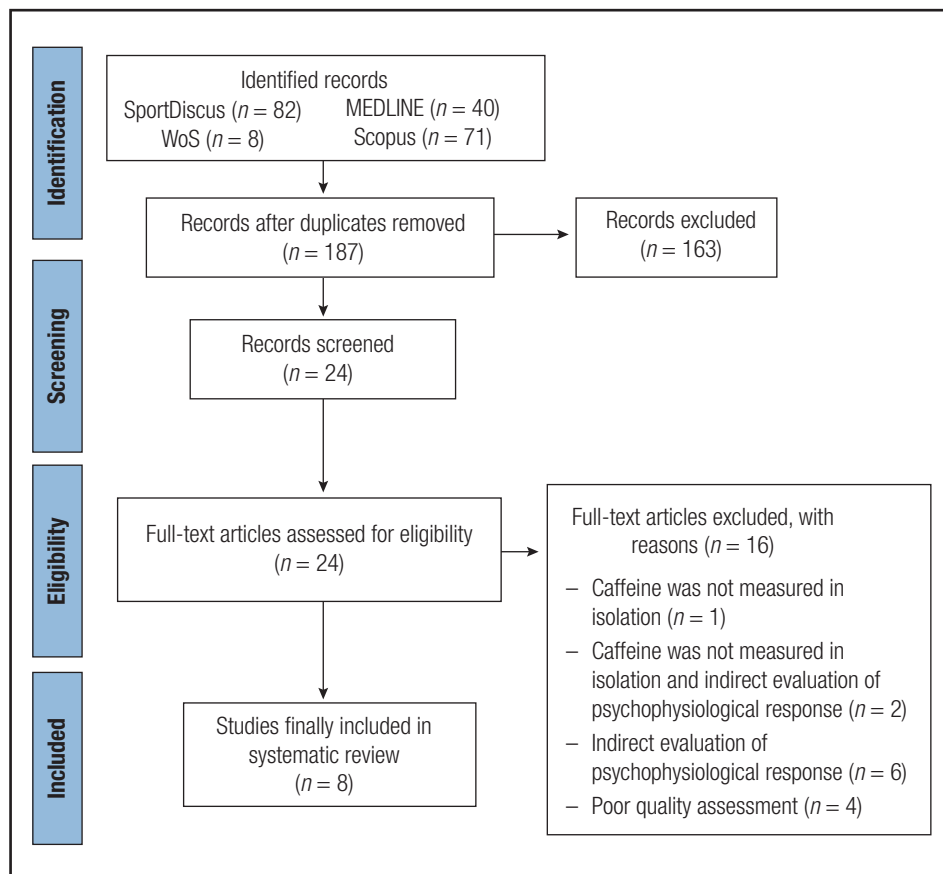


Figure 1.

Selection of articles (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses, PRISMA).

of 6 mg/kg (both the single dose and the last nightly dose were administered 60 minutes prior to the intervention) (26). In this sense, Ali et al. also administered a single dose of 6 mg/kg of caffeine 60 minutes before the intervention (27). Different from that was what was used in the study by Wesensten et al., who delivered a high absolute dose of 600 mg 10 minutes prior to the measurement, but these were performed consecutively every hour during the night (12 hours) (30). Among these investigations, it is also important to highlight that different administration formats were observed such as: caffeine in capsules, diluted in liquid, gelatin capsules and energy drinks. Research delivered a single dose of caffeine 45 minutes prior to the intervention, such is the case of Kammerer et al. where participants consumed an absolute amount of 80 mg (28), as well as in the study by Van

Duinen et al. where a relative amount of 3 mg/kg was administered (31). Both Christopher et al., as well as Mackay et al. used shorter times from consumption to intervention, establishing a dose of 2 mg/kg 30 minutes before, and 110-120 mg 20 minutes respectively (25,29).

OUTCOME MEASURES

The articles included in this systematic review are shown in the following table (Table II), where information is provided regarding: author, characteristics of the population, detail of the intervention, the main results analyzed during the investigation and the conclusions of those results.

Table II. Summary of the articles included in the systematic review that investigated the effect of caffeine intake on variables related to psychophysiological performance

Author/s	Population	Intervention	Main results analyzed	Main conclusion
Smith et al.	24 men 18 to 35 years Student population	1.5 mg/kg caffeine solution in 150 ml decaffeinated coffee 1,5 h before 1 st dose, 3.5 h after 2 nd dose	– Mood – Performance (tracking/detection task, five-choice task, focused attention, categoric search, repeated digits detection, simple reaction time) – Memory (free recall, logical reasoning, semantic memory, recognition memory) – Saccadic eye movements	NS Anxiety or hedonic tone (caffeine or clonidine) ↑ Performance Focused attention and repeated digits detection task (caffeine vs placebo) ↑ Performance saccadic eye movements (caffeine vs clonidine condition) NS Caffeine effects on the other conditions of performance and memory
Ali et al.	10 women 24 ± 4 years Team sports	6 mg/kg caffeine Gelatin capsule 60 min before	– Mood (POMS) – Stroop test – Choice reaction time (CRT) – Perceptual responses (RPE, FS, FAS)	†Vigour and fatigue †Stroop, treatment x time (correct answers) †Stroop, treatment x time (reaction time) †CRT, reaction times ↑ Feeling scale (FS)
Christopher et al.	25 men 43 women 21 middle age (20 to 61)	2 mg/kg caffeine in 300 ml 30 min before	– Mood (anxiety, alertness, hedonic tone) – Focused attention task – Categoric search task – Simple reaction time task – Repeated digits vigilance task	↑ Alertness NS Focused attention NS Categoric search NS Reaction time ↑ Mean reaction time
Kammerer et al.	14 men 20 ± 1 years soldiers	80 mg caffeine 250 ml 45 min before	– Cardiorespiratory fitness – Strength (isometric strength) – Power (vertical jump) – Concentration (grid test) – Digit span WAIS subtest (digits)	NS Cardiorespiratory fitness NS Strength (isometric strength) NS Power (vertical jump) NS Concentration test NS Digit span WAIS subtest (digits)

(Continues on next page)

Table II (cont.). Summary of the articles included in the systematic review that investigated the effect of caffeine intake on variables related to psychophysiological performance

Author/s	Population	Intervention	Main results analyzed	Main conclusion
Wesensten et al.	37 men 13 women 22.4 middle age (18 to 30)	600 mg caffeine 10 min before (measurements every hour, for twelve hours)	– Mood (POMS) – Cognitive performance(add-subtract) – Reaction time (ten-choice) – Reaction time (four-choice) – Psychomotor vigilance (PVT) – Stanford Sleepiness Scale (SSS)	↑ Reduced fatigue and confusion (caffeine vs M100) ↑ Response speed (caffeine, M100 vs placebo). NS Accuracy speed (add-subtract) ↑ Reaction time (caffeine vs placebo). NS caffeine vs other conditions. NS Accuracy (ten-choice). NS Reaction time (four-choice) ↑ Response speed, PVT (caffeine vs placebo). NS caffeine vs M200, M400 ↑ Reduce sleepiness (caffeine vs placebo, M100)
Khcharem et al.	12 men 21.7 ± 0.9 years Recreational runners (students)	6 mg/kg (60 min before) 2-2-2 mg/kg (60 min before last dose, 3 and 6 hours before the previous ones during the night) capsules	– Exhaustive running test – Digit cancellation (correct detections) – Reaction time	↑ Caffeine performance vs placebo (in both conditions) ↑ Correct detections caffeine vs placebo (in both conditions) ↑ Reaction time caffeine vs placebo (in both conditions)
Van Duinen et al.	11 men 13 women healthy 24 ± 6 years	3 mg/kg 45 min before	– Right hands finger abduction force (MVC) – Simple task (auditory reaction time) – Double task (30 % cMVC + auditory reaction time)	- NS MVC. †Small improvement in force production during submaximal contraction. ↑ Simple task reaction time (both types of stimulus). NS accuracy ↑ Dual-task response speed
Mackay et al.	22 men 42 women 21.3 middle age Student population	110-120 mg 20 min before 170 ml	– Four choice reaction time task (FCRT) – Digit symbol substitution task (DSST)	- NS Reaction time caffeine vs placebo. ↓ Alcohol increased error rates (FCRT) ↑ DSST performance (caffeine/ alcohol vs alcohol)

↑ : statically significant increase; †Improvement without statically significance; ↓ : statically significant decrease; NS: no significant differences.

LIMITATIONS

Of the selected articles, only 2 stated the limitations of their research. Ali et al. stated that the protocol used in treadmill was already obsolete and that they only worked at 60 % of VO_2max , reported no physical measurements, small sample size, and could not mask the treatment (9 out of 10 participants guessed which trial they were in) (27). While Khcharem et al stated that it is unknown whether the amount and timing of administration was the best under such conditions, circadian activity-rest rhythms, small sample, unfamiliarity with sleep deprivation, and lack of reliability/sensitivity data were not verified (26).

DISCUSSION

The main objective of this systematic review was to summarize the existing scientific evidence regarding the effects of caffeine supplementation on the response of variables related to psychophysiological, psychomotor, cognitive and sports performance. Knowing that caffeine is one of the supplements most used by the population and with high support for the changes it produces both at a physiological and psychological level, this systematic review aimed to exhaustively determine the response and interaction of these two variables in different contexts.

In general, most of the articles showed that caffeine supplementation produced beneficial effects on variables related to

psychophysiological performance. Different measures were also found both in the results and in their contexts of application, for which reason these aspects will be discussed in greater depth in the following sections.

EFFECT OF CAFFEINE ON PSYCHOPHYSIOLOGICAL PERFORMANCE

The different investigations analyzed in this systematic review showed that in general, caffeine supplementation generated an enhancing effect on psychophysiological performance; however, it was also seen that under certain contexts of application, it only produced effects on some of the variables evaluated. This difference in the results of some articles could be mediated by the diversity in the contexts and forms of application.

In this sense, investigations included in this review found that caffeine supplementation produced beneficial effects in the different variables analyzed. Such is the case of the research carried out by Khcharem et al. where they showed strong support for supplementation with low and repeated doses of caffeine (3 doses of 2 mg/kg during a waking night) in the different measured variables associated with physical and cognitive deterioration in a context of loss of sleep (26). Similar to this, Wesensten et al. also demonstrated that in a context of sleep deprivation and comparing the efficacy of two different drugs (caffeine and modafinil) on performance and alertness, the 600 mg caffeine condition was effective in maintaining speed response time (PVT), reaction time, response speed (addition/subtraction), improvement in drowsiness and decreased feelings of fatigue and confusion (30). On the other hand, Ali et al. showed that despite the fact that only the sensations scale test reached statistical significance, all the other variables showed a tendency to improve the perceptive responses of team sports players supplemented with 6 mg/kg, such as: sensation of vigor and decreased fatigue, effect of treatment x time on the performance of the Stroop test, effect of the treatment on the mean reaction time (CRT) and variables associated with the subjective perception of effort (27).

Another part of the included articles found that caffeine supplementation produced partial benefits in the improvement of the psychophysiological response. Such is the case of Smith et al. where in a healthy student population with a repeated dose intervention (2 administrations of 1.5 mg/kg at different times), the caffeine condition improved performance in the saccadic eye movement test (vs clonidine condition), and in the tests of focused performance and detection of repeated digits (vs placebo), it had no effect on mood or on any of the other variables associated with performance and memory (24). Christopher et al. found that in habitual caffeine consumers, supplementation with 2 mg/kg was able to improve alertness (measured through a visual analog scale) and mean reaction time in repeated-digit vigilance tests, however, no changes were found in the other mood state variables nor in the performance of the focused attention, categorical search, and simple reaction time tests (29). In this context, Mackay et al. found that, in healthy students and

regular caffeine consumers, supplementation with 110-120 mg was able to improve performance on the digit symbol substitution test (caffeine/alcohol vs. alcohol condition), thus attenuating the detrimental effects of alcohol on performance, however, had no effect on the reaction time test (caffeine vs. placebo) (25).

Curiously it can be seen that in the three previously mentioned articles, the dose administered was medium-low even more so considering that two of the articles were carried out on regular consumers, therefore it could be deduced that the lack of impact on some of the variables could also be conditioned by these reasons. It has also been seen that in the research carried out by Van Duinen et al. in a population of healthy young adults, supplemented with 3 mg/kg of caffeine, improvements were seen in the reaction time of a simple task, greater response speed in a double task (cognitive stimulation plus neuromuscular stimulation), a small improvement of force production in a sub-maximal contraction, but without changes in both the maximum voluntary contraction (MVC), and in the precision in the simple task (31). One of the possible reasons why in this investigation they could not find significant changes at the neuromuscular level which is also discussed by the same authors is because apparently there is a response depending on the amount of muscle mass involved which could be mediated by the greater stress generated by the stimuli to the larger muscle groups. This is consistent with the results reported by studies using large muscle groups and caffeine did show a significant effect on strength, endurance, and repetitions to fatigue (32-34).

On the other hand, in one of the articles included in this review no effect of caffeine supplementation was found. As investigated by Kammerer et al. where the effect of different conditions of energy drinks in soldiers was compared the amount of 80 mg of caffeine was not able to improve any of the variables evaluated (cardiorespiratory fitness, strength, power, concentration and immediate memory) (28). Possibly and also agreeing with the authors comment in the discussion the amount of caffeine used could have been insufficient to positively influence the variables analyzed.

It is important to mention that despite having a reduced number of articles selected for the review (8), these have the quality criteria and methodological structure required to be considered in the evaluation. In the literature it is possible to find additional articles on this topic which were also part of the selection process in the early stages of the search, however many of them presented deficiencies in blinding, randomization of participants, non-compliance with the inclusion criteria regarding the isolated measurement of caffeine, indirect measurement of the psychophysiological response, among others. For which regardless of the fact that many of these articles showed positive results regarding the use of caffeine, they were similarly excluded from the final selection due to non-compliance with the previously mentioned criteria. On the other hand, this situation can also be considered as a strength of this research because regardless of the final number of articles selected the inclusion criteria and the selection process was carried out in such a way that the conclusions can be made as objective as possible with respect to the subject in question.

In summary, and considering the results of research showing the effect of caffeine consumption in various contexts and application designs the use of medium-low doses seems to be a common factor when discussing their results. In general, and when the doses are appropriate according to the context and the type of population, caffeine supplementation showed beneficial effects of its use. It is also important to note that in none of these articles did caffeine produce a negative effect which makes it a reliable supplement in case you want to improve variables associated with psychophysiological, sports, cognitive performance, etc. It is important to take into account all the variables that could influence the effectiveness of its use, such as: adequate dose depending on the type of context, consider whether they are habitual users, consider the good and bad responders to its use, and all the others variables that could enhance or harm its application.

RECOMMENDED DOSAGE AND PRACTICAL APPLICATIONS

According to the results in this review and considering the rest of the information available in the literature regarding the use of caffeine, the recommended dose-response ranges from 3-6 mg/kg (35,36). Doses below 3 mg/kg seem to be controversial which is why it is important to carefully control the context of application and the study population. Findings have also been seen that in a sports setting doses between 6-9 mg/kg also seem to be effective in improving performance in competitive rowers (37), however as a consensus, both studies of Graham et al. and Pasman et al. (35,36), as well as other authors commented that higher doses of caffeine do not appear to have an additional effect on performance enhancement (38). As a recommendation it has been seen that doses of up to 400 mg/day have not shown adverse effects in healthy adults (39). The previous administration time that has been used in the vast majority of investigations is around 60 minutes, mainly due to the absorption time of caffeine and the delay time in reaching its peak in plasmatic concentrations (40,41), however, and as stated by the articles analyzed in this review improvements could also be seen in some variables related to the psychophysiological response with shorter administration times. To determine the magnitude of its ergogenic effect due to the inter-individual variability that usually presents the response of the subjects, the use of multiple and repeated comparisons is also suggested, and not only the effect on acute measurements (42). That being said 30 to 60 minutes seems to be an optimal time for administration of caffeine. It is also important to consider that regardless of the fact that not all of them are present in the articles selected for this review there is the possibility of finding other forms of caffeine administration where it is also important to consider them individually since the characteristics and absorption times can differ between formats (43,44). In general, the use of caffeine can cover different areas, where in a work context low-moderate doses (up to 3 mg/kg) seem to be sufficient to produce improvements, while in a sports and/or military context doses between 3-6 mg/kg would be the appropriate recommendation to improve the different variables related to psychophysiological performance.

CONCLUSION

In conclusion, when intervention designs are well planned caffeine supplementation has been shown to be an effective ergogenic aid to improve psychophysiological response in various contexts without detrimental effects on performance. Moderate amounts seem to have a greater effect in the sporting context (3-6 mg/kg). In general, it has been seen that 3 mg/kg would be a standard dose to produce significant effects however low/moderate amounts could also be an appropriate recommendation for other segments of the population mentioned in this review (≤ 3 mg/kg). The use of low doses is controversial, therefore and as mentioned above it is essential to be successful in the application to evaluate the context and all the variables that could influence it, such as; characteristics of the sports discipline or environment to be used, habitual consumption, individual response of each subject, time, quantity and application format, among others.

STRENGTHS AND LIMITATIONS

The present review presented some limitations in the selection of articles due to the diversity of intervention protocols that were applied many of them were excluded for reasons such as: the psychophysiological response was measured only through questionnaires, conditions where caffeine was used it was mixed with some other ingredient, among others. Likewise, within the included articles there were some where the dose was not adequate and/or the participants were habitual caffeine consumers which could underestimate the potential effect that this would have had.

On the other hand, and complementing what was previously said in the discussion part of these limitations were turned into strengths since regardless of the scarcity of specific articles on this topic in the literature together with the large number of articles excluded due to their intervention designs those that were selected met sufficient quality to be part of this review and this gives a clearer and more objective view of the effect of caffeine on the psychophysiological response. The criterion of limiting only to research where the effect of caffeine was measured directly allowed us to give a more objective view of the potential benefits of its use.

REFERENCES

1. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20(1):1-30. DOI: 10.1080/0265203021000007840
2. Kalmar JM, Cafarelli E. Caffeine: a valuable tool to study central fatigue in humans? *Exerc Sport Sci Rev* 2004;32(4):143-7. DOI: 10.1097/00003677-200410000-00004
3. Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology (Berl)* 2002;164(3):250-61. DOI: 10.1007/s00213-002-1217-9
4. Lara B, Gonzalez-Millán C, Salinero JJ, Abian-Vicen J, Areces F, Barbero-Alvarez JC, et al. Caffeine-containing energy drink improves physical performance

- in female soccer players. *Amino Acids* 2014;46(5):1385-92. DOI: 10.1007/s00726-014-1709-z
5. Daly JW, Fredholm BB. Caffeine--an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;51(1-2):199-206. DOI: 10.1016/s0376-8716(98)00077-5
 6. Potgieter S, Wright HH, Smith C. Caffeine Improves Triathlon Performance: A Field Study in Males and Females. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28(3):228-37. DOI: 10.1123/ijsem.2017-0165
 7. Sinclair CJ, Geiger JD. Caffeine use in sports. A pharmacological review. *J Sports Med Phys Fitness* 2000;40(1):71-9.
 8. Keisler BD, Armsey TD 2nd. Caffeine as an ergogenic aid. *Curr Sports Med Rep* 2006;5(4):215-9. DOI: 10.1097/01.csmr.0000306510.57644.a7
 9. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem* 2001;79(3):463-84. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00607.x
 10. Rousseau E, Ladine J, Liu QY, Meissner G. Activation of the Ca²⁺ release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum by caffeine and related compounds. *Arch Biochem Biophys* 1988;267(1):75-86. DOI: 10.1016/0003-9861(88)90010-0
 11. Lindinger MI, Graham TE, Spriet LL. Caffeine attenuates the exercise-induced increase in plasma [K⁺] in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1993;74(3):1149-55. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.3.1149
 12. Lal SK, Craig A. A critical review of the psychophysiology of driver fatigue. *Biol Psychol* 2001;55(3):173-94. DOI: 10.1016/s0301-0511(00)00085-5
 13. Bigliassi M, Silva VB, Karageorghis CI, Bird JM, Santos PC, Altamir LR. Brain mechanisms that underlie the effects of motivational audiovisual stimuli on psychophysiological responses during exercise. *Physiol Behav* 2016;158:128-36. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.001
 14. Ekkekakis P. Pleasure and displeasure from the body: Perspectives from exercise. *Cogn Emot* 2003;17(2):213-39. DOI: 10.1080/026999303002292
 15. Cunha RA, Agostinho PM. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl 1):S95-116. DOI: 10.3233/JAD-2010-1408
 16. Alkadhi K, Zagaar M, Alhaider I, Salim S, Aleisa A. Neurobiological consequences of sleep deprivation. *Curr Neuropharmacol* 2013;11(3):231-49. DOI: 10.2174/1570159X11311030001
 17. Lorenzo Calvo J, Fei X, Domínguez R, Pareja-Galeano H. Caffeine and Cognitive Functions in Sports: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021;13(3):868. DOI: 10.3390/nu13030868
 18. Souissi M, Abdelmalek S, Bou Dhiba D, Theodoros Nikolaidis P, Ben Awicha H, Chtourou H, et al. Morning caffeine ingestion increases cognitive function and short-term maximal performance in footballer players after partial sleep deprivation. *Biological Rhythm Research* 2015;46(5):617-29. DOI: 10.1080/09291016.2015.1034975
 19. Khcharem A, Souissi M, Atheymen R, Souissi W, Sahnoun Z. Acute caffeine ingestion improves 3-km run performance, cognitive function, and psychological state of young recreational runners. *Pharmacol Biochem Behav* 2021;207:173219. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173219
 20. Wang Z, Qiu B, Gao J, Del Coso J. Effects of Caffeine Intake on Endurance Running Performance and Time to Exhaustion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022;15(1):148. DOI: 10.3390/nu15010148
 21. Salinero JJ, Lara B, Del Coso J. Effects of acute ingestion of caffeine on team sports performance: a systematic review and meta-analysis. *Res Sports Med* 2019;27(2):238-56. DOI: 10.1080/15438627.2018.1552146
 22. Diaz-Lara J, Grgic J, Detanico D, Botella J, Jiménez SL, Del Coso J. Effects of acute caffeine intake on combat sports performance: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63(29):9859-74. DOI: 10.1080/10408398.2022.2068499
 23. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83(8):713-21
 24. Smith A, Brice C, Nash J, Rich N, Nutt DJ. Caffeine and central noradrenaline: effects on mood, cognitive performance, eye movements and cardiovascular function. *J Psychopharmacol* 2003;17(3):283-92. DOI: 10.1177/02698811030173010
 25. Mackay M, Tiplady B, Scholey AB. Interactions between alcohol and caffeine in relation to psychomotor speed and accuracy. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(3):151-6. DOI: 10.1002/hup.371
 26. Khcharem A, Souissi W, Masmoudi L, Sahnoun Z. Repeated low-dose caffeine ingestion during a night of total sleep deprivation improves endurance performance and cognitive function in young recreational runners: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Chronobiol Int* 2022;39(9):1268-76. DOI: 10.1080/07420528.2022.2097089
 27. Ali A, O'Donnell J, Von Hurst P, Foskett A, Holland S, Starck C, et al. Caffeine ingestion enhances perceptual responses during intermittent exercise in female team-game players. *J Sports Sci* 2016;34(4):330-41. DOI: 10.1080/02640414.2015.1052746
 28. Kammerer M, Jaramillo JA, García A, Calderón JC, Valbuena LH. Effects of energy drink major bioactive compounds on the performance of young adults in fitness and cognitive tests: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2014;11(1):44. DOI: 10.1186/s12970-014-0044-9
 29. Christopher G, Sutherland D, Smith A. Effects of caffeine in non-withdrawn volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2005;20(1):47-53. DOI: 10.1002/hup.658
 30. Wesensten NJ, Belenky G, Kautz MA, Thorne DR, Reichardt RM, Balkin TJ. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;159(3):238-47. DOI: 10.1007/s002130100916
 31. van Duinen H, Lorist MM, Zijdwind I. The effect of caffeine on cognitive task performance and motor fatigue. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180(3):539-47. DOI: 10.1007/s00213-005-2191-9
 32. Plaskett CJ, Cafarelli E. Caffeine increases endurance and attenuates force sensation during submaximal isometric contractions. *J Appl Physiol* (1985) 2001;91(4):1535-44. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.4.1535
 33. Jackman M, Wendling P, Friars D, Graham TE. Metabolic catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81(4):1658-63. DOI: 10.1152/jappl.1996.81.4.1658
 34. Green JM, Wickwire PJ, McLester JR, Gendle S, Hudson G, Pritchett RC, et al. Effects of caffeine on repetitions to failure and ratings of perceived exertion during resistance training. *Int J Sports Physiol Perform* 2007;2(3):250-9. DOI: 10.1123/ijsp.2.3.250
 35. Graham TE, Spriet LL. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Appl Physiol* (1985) 1995;78(3):867-74. DOI: 10.1152/jappl.1995.78.3.867
 36. Pasman WJ, van Baak MA, Jeukendrup AE, de Haan A. The effect of different dosages of caffeine on endurance performance time. *Int J Sports Med* 1995;16(4):225-30. DOI: 10.1055/s-2007-972996
 37. Bruce CR, Anderson ME, Fraser SF, Stepto NK, Klein R, Hopkins WG, Hawley JA. Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(11):1958-63. DOI: 10.1097/00005768-200011000-00021
 38. Kovacs EM, Stegen JHCH, Brouns F. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol* (1985) 1998;85(2):709-15. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.709
 39. Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, Brorby GP, Britt J, Myers E, et al. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol* 2017;109(Pt 1):585-648. DOI: 10.1016/j.fct.2017.04.002
 40. Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med* 2001;31(11):785-807. DOI: 10.2165/00007256-200131110-00002
 41. Skinner TL, Jenkins DG, Leveritt MD, McGorm A, Bolam KA, Coombes JS, Taaffe DR. Factors influencing serum caffeine concentrations following caffeine ingestion. *J Sci Med Sport* 2014;17(5):516-20. DOI: 10.1016/j.jsams.2013.07.006
 42. Del Coso J, Lara B, Ruiz-Moreno C, Salinero JJ. Challenging the Myth of Non-Response to the Ergogenic Effects of Caffeine Ingestion on Exercise Performance. *Nutrients* 2019;11(4):732. DOI: 10.3390/nu11040732
 43. Wickham KA, Spriet LL. Administration of Caffeine in Alternate Forms. *Sports Med* 2018;48(Suppl 1):79-91. DOI: 10.1007/s40279-017-0848-2
 44. Kamimori GH, Karyekar CS, Otterstetter R, Cox DS, Balkin TJ, Belenky GL, Eddington ND. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *Int J Pharm* 2002;234(1-2):159-67. DOI: 10.1016/s0378-5173(01)00958-9



Revisión

Los registros de pacientes pediátricos con nutrición artificial en el domicilio. La experiencia española

The registers of pediatric patients with home artificial nutrition. The Spanish experience

Marta Germán Díaz¹, Esther Ramos Boluda² José Manuel Moreno Villares³

¹Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Unidad de Rehabilitación Intestinal. Servicio de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. ³Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Resumen

Introducción: el número de pacientes pediátricos que reciben nutrición artificial en el domicilio (NAD) ha crecido en los países occidentales en la medida que ha mejorado el pronóstico de algunas enfermedades graves potencialmente letales. Con el fin de poder estimar la cantidad de recursos necesarios para implementar esta técnica, es necesario conocer el volumen real de pacientes que precisan NAD. Una manera aproximada de conocer estas necesidades puede establecerse a partir de los datos de los registros nacionales de pacientes.

Métodos: se revisan las características de los registros de pacientes pediátricos con NAD, tanto los activos como los que no han continuado en el tiempo, con especial atención a los registros españoles.

Resultados: solo dos registros de pacientes permanecen activos en 2023, el registro canadiense y los registros españoles de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), a través del registro NADYA y el de la Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, registro REPAFI. El registro más completo de la Sociedad Británica, BANS, dejó de publicar resultados en 2018.

Conclusiones: a pesar de reconocer la importancia de presentar datos actualizados de prevalencia e incidencia del uso de la NAD, con el fin de adecuar los recursos a las necesidades, el número de registros activos de pacientes pediátricos es excepcional.

Palabras clave:

Nutrición artificial domiciliaria. Niño. Registro. Datos. Prevalencia.

Abstract

Background: the number of infants and children who receive artificial nutrition at home has been steadily increasing over the last decades, as better outcomes for children with chronic conditions have been achieved. In order to evaluate the need of resources to implement the technique it is necessary to know how many patients benefit from home artificial nutrition. This information can be estimated from the register of patients, when available.

Methods: in this paper the characteristics of all registers were reviewed, especially those devoted to pediatric patients.

Results: only two pediatric registers are active in 2023: the Canadian register and the Spanish one. NADYA register from the Spanish Society for Clinical Nutrition and Metabolism (SENPE) and the recent REPAFI, from the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. The most valuable register from the British Society, BANS, stopped providing information in 2018.

Conclusion: despite the fact of acknowledging the importance of having gathered information on the prevalence and incidence of home artificial nutrition, to fit resources to necessities, the number of active registers is quite short.

Keywords:

Home artificial nutrition. Child. Register. Data. Prevalence.

Recibido: 17/09/2023 • Aceptado: 27/12/2023

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Germán Díaz M, Ramos Boluda E, Moreno Villares JM. Los registros de pacientes pediátricos con nutrición artificial en el domicilio. La experiencia española. Nutr Hosp 2024;41(3):686-689

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04939>

Correspondencia:

José Manuel Moreno Villares. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Marquesado de Santa Marta, 1. 28027 Madrid
e-mail: jmorenov@unav.es

INTRODUCCIÓN

El número de pacientes pediátricos que reciben nutrición artificial en el domicilio (NAD) ha crecido en los países occidentales en la medida que ha mejorado el pronóstico de algunas enfermedades graves potencialmente letales. La NAD abarca tanto la nutrición enteral domiciliaria (NED) como la nutrición parenteral domiciliaria (NPD). Las principales indicaciones de NED incluyen las dificultades para la alimentación oral, los problemas de digestión, absorción y metabolismo, y las enfermedades crónicas que cursan con aumento de los requerimientos o se asocian a aumento de las pérdidas (1). En el caso de la NPD, la principal indicación es el fallo intestinal (FI), ya sea por resección intestinal amplia, por alteraciones de la motilidad o por daño grave y extenso de la mucosa intestinal (2).

La puesta en marcha de los programas de NAD implica la existencia de equipos de soporte o tratamiento nutricional y la capacidad de garantizar un seguimiento adecuado las 24 horas del día, todos los días del año, sobre todo para el caso de los pacientes con NPD (3).

En España, tanto la NED como la NPD están contempladas como prestaciones de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (4). La NED está regulada desde el año 1998, incluyendo los precios de referencia (5,6). No ocurre lo mismo con la NPD, aunque el Ministerio de Sanidad elaboró una Guía de Práctica Clínica en 2009 (7).

Con el fin de poder estimar la cantidad de recursos necesarios para implementar esta técnica es necesario conocer el volumen real de pacientes que precisan NAD. Una manera aproximada de conocer estas necesidades puede establecerse a partir de los datos de los registros nacionales de pacientes.

LA IMPORTANCIA DE LOS REGISTROS DE PACIENTES. REGISTROS DE NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA

Un registro de pacientes es una base de datos de los pacientes identificados con una enfermedad o una necesidad especial; generalmente incluye, además de los datos administrativos de identificación, información clínica relevante, incluidas las complicaciones de los tratamientos. Los registros longitudinales funcionan como un estudio observacional de cohortes y permiten observar las variaciones de un proceso o de una enfermedad a lo largo del tiempo (8). En la tabla I se señalan los beneficios de un registro de ámbito nacional.

Esta es la filosofía que subyace en el establecimiento de los registros de pacientes con NAD. Sin embargo, con muy escasas excepciones, no se dispone de registros nacionales que se mantengan en el tiempo. Las principales dificultades estriban en que se trata de registros voluntarios, promovidos por las sociedades científicas y que no disponen de recursos adicionales (personal, tiempo) para su cumplimentación, lo que en la mayoría de las ocasiones significa que funcionan por el voluntarismo de un pequeño número de profesionales. Por el contrario, no es difícil encontrar

Tabla I. Beneficios de un registro nacional

1. Monitorizar los resultados de salud, identificando las necesidades de los pacientes y los problemas que requieren una atención inmediata.
2. Identificar las necesidades de recursos y las prioridades.
3. Organizar la asistencia en función de la demanda
4. Ayudar a generar una red de trabajo
5. Mejorar la calidad de los datos recogidos

encuestas de prácticas de uso que muestran una “foto fija” de la actuación en un punto de corte en el tiempo. Aunque sin duda proporcionan datos de interés, no permiten un seguimiento a tiempo real de las necesidades de los pacientes y de los programas.

Algunos registros de pacientes publican periódicamente (generalmente de forma anual) sus resultados constituyendo una valiosa fuente de información. De entre ellos, el más destacable es el de la British Artificial Nutrition Survey (BANS), alojado en la página web de la sociedad británica de nutrición artificial, BAPEN. El registro BANS se estableció en 1996 y consolidaba los trabajos previos del registro de NPD de Salford y de los grupos de trabajo de Nutrición Parenteral y Enteral (PEN Group) y el registro de nutrición enteral por sonda (HETF) de dicha sociedad. Sin embargo, los cambios en las historias clínicas electrónicas y las modificaciones en la legislación sobre protección de datos han hecho imposible mantener el registro en su formato habitual, a la espera de diseñar nuevas formas de recogida de datos que ayuden a conseguir los objetivos que movieron a la creación del registro (9). El último año reportado corresponde a 2018 y solo incluyó datos de nutrición enteral por sonda de los tres años precedentes (10), mientras que el último en NPD y solo en pacientes adultos data de 2016 (11). Para obtener datos de pacientes pediátricos hay que remontarse a 2011 (12).

En Estados Unidos, el registro OASIS recogió datos de los pacientes con NPD desde 1984, pero su actividad se mantuvo solo durante pocos años y solo publicó un reporte de 4 años de actividad (13). Aunque la Sociedad Norteamericana de NPD intentó relanzar un nuevo registro años más tarde, el registro SUSTAIN (14), su existencia ha sido también efímera. Las últimas actualizaciones de su página datan de 2014 (https://www.nutritioncare.org/Research_and_Resources/Sustain_Newsletters_and_Publications/). Probablemente en el caso norteamericano, además de las dificultades inherentes a los registros voluntarios ya citadas, se una la organización de los programas de NPD en ese país, basados sobre todo en compañías de atención domiciliaria (*Home Care Companies*).

De la valoración de las páginas web de las sociedades de nutrición clínica asociadas a ESPEN solo se han podido encontrar datos activos de registros de pacientes de Canadá (15) y de España, que se comentarán con más detalle posteriormente.

A pesar del interés manifiesto de mantener registros activos de pacientes con NAD en la realidad es excepcional su existencia y más todavía la publicación periódica de su actividad.

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ES-PEN) publica periódicamente los resultados de encuestas realizadas a partir del grupo de trabajo de fallo intestinal, sobre los pacientes con NPD en Europa (16)

LA EXPERIENCIA EN ESPAÑA DE LOS REGISTROS DE NAD: NADYA, NEPAD Y REPAFI

En España funciona el registro de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA), del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), desde el año 1992; publica sus resultados anualmente en el órgano de expresión de la SENPE, la revista Nutrición Hospitalaria (17). Mientras que los datos de NPD pueden ser un buen reflejo del empleo de la NPD en España, no ocurre lo mismo con la NED. El registro NADYA, además, tiene la peculiaridad de que permite registrar a los pacientes que reciben NE por vía oral siempre que esta constituya más del 50 % de las necesidades calóricas o 1000 kcal/día. Los últimos datos publicados referidos a la NE corresponden a los años 2018 y 2019 (18), y a 2019 los referidos a la NPD (19). El registro recoge datos de pacientes adultos y de pacientes pediátricos; sin embargo, la representatividad de los pacientes pediátricos es cuestionable al incluir solo datos procedentes de tres hospitales. Como ejemplo, en el último registro de NPD publicado con los pacientes incluidos hasta 2019 solo se recogen datos de 31 pacientes (19).

Datos de encuestas nacionales publicados recientemente muestran, sin embargo, un número creciente de pacientes pediátricos con NPD. Por ejemplo, en el Reino Unido se ha multiplicado por 4 el número de pacientes con FI crónico, dependientes de nutrición parenteral, en los últimos 25 años (20). De forma similar, en Francia se ha pasado de 268 pacientes en 2014 a 385 en 2019 (21); en Polonia, 626 pacientes se recogieron entre 2010 y 2018 (22).

Para cubrir esa necesidad, la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (SEGHNP) puso en marcha en 2010 el registro NEPAD de nutrición enteral pediátrica a domicilio (23), pero solo ha publicado un análisis de sus datos en 2013 (24). Más recientemente, la misma SEGHNP ha puesto en marcha el registro REPAFI (Registro de Pacientes con Fracaso Intestinal), cuyos primeros resultados se han publicado en forma de póster (datos no publicados). Se incluyeron 121 pacientes de 9 centros, con una mediana de edad de 3,2 años (RI: 1,6-5,5); el 54,5 % eran varones. La causa más frecuente de FI fue el síndrome de intestino corto (SIC) (74,4 %), seguido de los trastornos de motilidad (15,7 %) y las enteropatías congénitas (5 %). Se recogieron 191 episodios de NPD, con una mediana de duración de 308 días (RI: 161-537,5), habiéndose empleado 192 catéteres (85,9 % tunelizados, 10,4 % PAC, 8,3 % PICC). Treinta y dos pacientes (26,4 %) tuvieron alguna infección asociada al catéter. Se detectaron 73 bacteriemias (38,4 % por enterobacterias; 27,4 % por *S. aureus* y 34,2 % por otros), con una tasa de 0,85 episodios de bacteriemia por cada 1000 días de catéter. El 47,9 % de los pacientes no recibían en ese momento ninguna

profilaxis infecciosa y el 47,9 % recibían taurolidina. Se recogieron 24 episodios de trombosis (con profilaxis antitrombótica en el 41,7 % de los casos). El 19,8 % de los pacientes presentaron datos de enfermedad hepática (aumento de transaminasas, bilirrubina o GGT > 2 veces el límite normal durante > 3 meses) a lo largo de su evolución, aunque en el 12,5 % se corrigieron. El 82,2 % de esos pacientes tenían hecha una biopsia hepática con puntuación en la escala METAVIR: F1 (5,4 %); F2 (43,2 %); F3 (40,5 %) y F5 (40,5 %). Trece pacientes (10,1 %) tuvieron episodios de acidosis D-láctica y 31 (25 %) recibieron profilaxis para el sobrecrecimiento bacteriano. Solo un paciente presentó insuficiencia renal. Al final del estudio, 11 pacientes (9 %) habían fallecido, 10 (8,2 %) se trasplantaron, 61 (50,4 %) se adaptaron y 39 (32,2 %) continuaban con NPD.

COMENTARIO FINAL

Han pasado algo más de 50 años desde que los pioneros de la NPD (Belding Scribner, Maurice Shils, Khursheed Jeejeebhoy, Marvin Ament, Dudrick) enviaran a sus primeros pacientes a su domicilio, algunos de ellos niños. Desde entonces, con lentitud y con grandes diferencias entre países, la NPD ha ido formando parte del arsenal terapéutico en los pacientes con FI prolongado o permanente. España se incorporó tarde a esta carrera: los primeros pacientes adultos se enviaron a su domicilio a finales de los años 80 (25) y los primeros pacientes pediátricos a principios de los 90 (26). La incidencia y la prevalencia de la NAD en los pacientes pediátricos se desconoce. A diferencia del Reino Unido, Dinamarca o Francia, donde se centralizan los pacientes con NPD en hospitales de referencia distribuidos a lo largo de toda la geografía, en España prácticamente casi cualquier hospital puede tener pacientes con NAD, lo que dificulta, por tanto, la recogida de datos.

Sin embargo, es bien conocido que lo que no se registra, no existe. Si queremos implementar la atención a los pacientes con NAD hemos de disponer de datos fiables de resultados clínicos y de complicaciones. Confiamos en que el registro REPAFI contribuya a esta tarea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedrón-Giner C, Calderón C, Martínez-Zazo A, Cañedo Villarroya E, Malillos González P, Sesmero-Lillo MÁ. Home enteral nutrition in children: a 10 year experience with 304 pediatric patients. *Nutr Hosp* 2012;27(5):1444-50. DOI: 10.3305/nh.2012.27.5.5898
2. Goulet O, Breton A, Coste ME, Dubern B, Ecochard-Dugelay E, Guimber D, et al. Pediatric Home Parenteral Nutrition in France: A six years national survey. *Clin Nutr* 2021;40(10):5278-87. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.08.002
3. Lyszkowska M, Moreno Villares JM, Colomb V. Home parenteral nutrition in children En: *Home Parenteral Nutrition Edited Collection CABI*; 2022. pp. 325-341.
4. Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y procedimiento para su actualización. Madrid, 2006. [última visita 5 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/carteraServicios.pdf>
5. Orden de 2 de junio de 1998 para la regulación de la nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. «BOE» núm. 139, de 11 de junio de

- 1998, páginas 19294 a 19296. [última visita 5 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/1998/06/02/2>
6. Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación. BOE» núm. 233, de 25 de septiembre de 2010, páginas 81483 a 81500 [última visita 5 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2010/09/24/1205>
 7. Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y política Social 2009 [última visita 5 de Agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/guiaNPD.pdf>
 8. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. Registries for evaluating patient outcome's: a user's Guide. 3rd Edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
 9. British Artificial Nutrition Survey (BANS). [última visita 5 de Agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/28-about-bapen/committees-and-groups/41-british-artificial-nutrition-survey-bans>
 10. BANS Report 2018. Home Enteral Tube Feeding (HETF) in Adults (2010-2015) [última visita 5 de Agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/reports/bans/bans-report-2018.pdf>
 11. BANS Report 2016 Artificial Nutrition Support in the UK 2005-2015. Adult Home Parenteral Nutrition & Home Intravenous Fluids [última visita 5 de Agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/reports/bans-report-2016.pdf>
 12. Annual BANS Report, 2011 Artificial Nutrition Support in the UK 2000 – 2010 A Report by the British Artificial Nutrition Survey (BANS), a committee of BAPEN (The British Association for Parenteral and Enteral Nutrition) [última visita 5 de Agosto de 2023]. Disponible en: https://www.bapen.org.uk/pdfs/bans_reports/bans_report_11.pdf
 13. Howard L, Heaphey L, Fleming CR, Lininger L, Steiger E. Four years of North American registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for patient management. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1991;15(4):384-93. DOI: 10.1177/0148607191015004384
 14. Guenter P, Robinson L, DiMaria-Ghalili RA, Lyman B, Steiger E, Winkler MF. Development of Sustain™: A.S.P.E.N.'s National Patient Registry for Nutrition Care. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36(4):399-406. DOI: 10.1177/0148607111432760
 15. Hortencio TDR, Arendt BM, Teterina A, Jeejeebhoy KN, Gramlich LM, Whitaker JS, et al. Changes in Home Parenteral Nutrition Practice Based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2017;41(5):830-6. DOI: 10.1177/0148607115609289
 16. Pironi L, Steiger E, Brandt C, Joly F, Wanten G, Chambrier C et al. Home parenteral nutrition provision modalities for chronic intestinal failure in adult patients: An international survey. Clin Nutr 2020;39(2):585-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.010
 17. Moreno Villares JM. Veintiséis años del registro NADYA de SENPE. Una nueva etapa [Twenty-six years of NADYA-SENPE register. A new step]. Nutr Hosp 2018;35(6):1255-6. Spanish. DOI: 10.20960/nh.2401
 18. Wanden-Berghe C, Campos Martín C, Álvarez Hernández J, Burgos Peláez R, Matía Martín P, de la Cuerda Compés C, et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España: años 2018 y 2019 [The NADYA-SENPE Home Enteral Nutrition Registry in Spain: years 2018 and 2019]. Nutr Hosp 2022;39(1):223-9. Spanish. DOI: 10.20960/nh.03663
 19. Wanden-Berghe C, Virgili Casas N, Cuerda Compés C, Ramos Boluda E, Pereira Cunill JL, Maíz Jiménez MI, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España, 2019: informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA [Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) Group report: home parenteral nutrition in Spain, 2019]. Nutr Hosp 2021;38(6):1304-9. Spanish. DOI: 10.20960/nh.03720
 20. Barclay AR, Henderson P, Gowen H, Puntis J; BIFS collaborators. The continued rise of paediatric home parenteral nutrition use: Implications for service and the improvement of longitudinal data collection. Clin Nutr 2015;34(6):1128-32. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.009
 21. Goulet O, Breton A, Coste ME, Dubern B, Ecohard-Dugelay E, Guimber D, et al. Pediatric Home Parenteral Nutrition in France: A six years national survey. Clin Nutr 2021;40(10):5278-87. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.08.002
 22. Wyszomirska K, Wyszomirski A, Brzeziński M, Borkowska A, Zagierski M, Kierkuś J, et al. Home Artificial Nutrition in Polish Children: An Analysis of 9-Year National Healthcare Provider Data. Nutrients 2021;13(3):1007. DOI: 10.3390/nu13031007
 23. Gómez-López L, Martínez-Costa C, Pedrón-Giner C, Calderón-Garrido C, Navas López VM, Martínez Zazo A, et al. Current status of pediatric home enteral nutrition in Spain: the importance of the NEPAD register. Nutr Hosp 2010;25(5):810-3
 24. Pedrón-Giner C, Navas-López VM, Martínez-Zazo AB, Martínez-Costa C, Sánchez-Valverde F, Blasco-Alonso J, et al. Analysis of the Spanish national registry for pediatric home enteral nutrition (NEPAD): implementation rates and observed trends during the past 8 years. Eur J Clin Nutr 2013;67(4):318-23. DOI: 10.1038/ejcn.2013.8
 25. Higuera I, García-Peris P, Cambor M, Bretón I, Velasco C, Romero R, et al. Outcomes of a general hospital-based home parenteral nutrition (HPN) program; report of our experience from a 26-year period. Nutr Hosp 2014;30(2):359-65. DOI: 10.3305/nh.2014.30.2.7592
 26. López Bermejo A, Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, León Sanz M, Manzanares López J. Nutrición parenteral domiciliaria: Experiencia inicial. An Esp Pediatr 1996;44:170-2.



Revisión

The association of cadmium heavy metal with growth failure in children – A systematic review and meta-analysis

La asociación del metal pesado cadmio con el retraso del crecimiento en los niños: revisión sistemática y metaanálisis

Chiqiong Liu¹, Gyung Park²

¹School of Medicine, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang, Hunan, People's Republic of China. ²Department of Nursing, Sehan University, Noksae-ro, Samho-eup, Youngam-gun, Jeollanam-do, South Korea

Abstract

Introduction: early exposure to cadmium toxic metal has been suggested to be associated with reduced infants/children growth; nevertheless, the available evidence is contradictory.

Objective: this meta-analysis aimed to examine the association of cadmium exposure through biological samples to growth measurements of infants/children, including body weight, height, body mass index (BMI), BMI-for-age (BMI Z-score), weight-for-age (WAZ), height-for-age (HAZ), and weight-for-height (WHZ) z-scores.

Methods: a systematic search in PubMed and Scopus was implemented to obtain the related studies. The standardized beta coefficients (β) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were used as effect sizes to test the associations using the random effects analysis.

Results: a total of 15 studies with 6,181 participants were included in the meta-analysis. In the overall analysis, pooled analysis of available data revealed that cadmium exposure was inversely linked to height ($\beta = -0.06$, 95 % CI = -0.12 to -0.01) and WAZ ($\beta = -0.01$, 95 % CI = -0.02 to -0.003). These relationships were also supported by prospective cohort studies and urinary cadmium exposure. In the stratified analysis, cadmium exposure was negatively linked to the weight of children in prospective cohort studies, in studies that assessed urinary cadmium exposure. No significant association was detected between cadmium exposure and BMI, BMI Z-score, WHZ, and HAZ in the overall and subgroup analyses.

Conclusions: this meta-analysis emphasized the importance of cadmium exposure as a risk factor for growth failure in infants/children.

Keywords:

Infants. Children. Growth.
Cadmium. Meta-analysis.

Received: 21/09/2023 • Accepted: 18/02/2024

Conflicts of interest: the authors of this work have nothing to disclose.

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Liu C, Park G. The association of cadmium heavy metal with growth failure in children – A systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* 2024;41(3):690-701

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04965>

Correspondence:

Chiqiong Liu. School of Medicine, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang, Hunan 421005, People's Republic of China
e-mail: liuchiqiong@outlook.com

Resumen

Introducción: se ha sugerido que la exposición temprana al metal tóxico cadmio se asocia a un crecimiento reducido de los bebés y niños; sin embargo, la evidencia disponible es contradictoria.

Objetivo: este metaanálisis tuvo como objetivo examinar la asociación de la exposición al cadmio a través de muestras biológicas con las mediciones de crecimiento de bebés/niños, incluidos el peso corporal, la altura, el índice de masa corporal (IMC), el IMC para la edad (puntuación Z del IMC) y las puntuaciones z de peso para la edad (WAZ), altura para la edad (HAZ) y peso para la altura (WHZ).

Métodos: se implementó una búsqueda sistemática en PubMed y Scopus para obtener los estudios relacionados. Los coeficientes beta estandarizados (β) y los intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) se utilizaron como tamaños del efecto para probar las asociaciones mediante el análisis de efectos aleatorios.

Resultados: se incluyeron en el metaanálisis un total de 15 estudios, con 6.181 participantes. En el análisis general, el análisis conjunto de los datos disponibles reveló que la exposición al cadmio estaba inversamente relacionada con la altura ($\beta = -0,06$, IC del 95 % = $-0,12$ a $-0,01$) y WAZ ($\beta = -0,01$, IC del 95 % = $-0,02$ a $-0,003$). Estas relaciones también fueron respaldadas por estudios de cohortes prospectivos y exposición al cadmio en orina. En el análisis estratificado, la exposición al cadmio se relacionó negativamente con el peso de los niños en estudios de cohortes prospectivos, en estudios que evaluaron la exposición al cadmio en la orina. No se detectó ninguna asociación significativa entre la exposición al cadmio y el IMC, la puntuación Z del IMC, el WHZ y el HAZ en los análisis generales y de subgrupos.

Conclusiones: este metaanálisis enfatizó la importancia de la exposición al cadmio como factor de riesgo del retraso del crecimiento en lactantes/niños.

Palabras clave:

Lactantes. Niños.
Crecimiento. Cadmio.
Metaanálisis.

INTRODUCTION

Growth failure in children, featured by stunting, underweight, and wasting (1), is a significant public health concern worldwide, with long-term implications on both physical and cognitive development (2-4). The growth and development of children are affected by several factors, such as genetics, recurrent infections, nutritional status, and socio-economic conditions (4-8). Environmental factors, such as exposure to heavy metals, have also been implicated as potential contributors to this problem (9). Among heavy metals, cadmium has attracted significant attention due to its high degree of toxicity, widespread presence in the environment, and the potential adverse effects it may have on children's growth (10).

Cadmium is released into the environment through various industrial processes, waste disposal methods, and agricultural practices (11). It can contaminate air, water, and soil, eventually accumulating in the human body mainly through food and drinking water (5,12). Once ingested, cadmium can cause multiple health issues, including renal dysfunction (13), skeletal damage (14), neurodevelopment impairment (15), immune dysfunction (16), and an increased risk of cancer (17). In humans, cadmium has a remarkably extensive biological half-life (> 15 years) with a very low excretion rate, and the total body contents of cadmium increases with age (18). Early exposure to cadmium could happen during prenatal and neonatal periods via transplacental transfer, breast milk, and complementary feeding (19,20). Thus, early childhood is considered a vital stage to decrease cadmium exposure and hinder its long-lasting outcomes.

Animal studies have established that the administration of cadmium is linked to decreased body weight and growth (21,22). In humans, prenatal cadmium has been negatively related to birth weight (23), but evidence of growth-associated impacts of cadmium exposure through various biological samples in infants/children is limited and inconclusive. The prospective cohort study by Gardner et al. (24) revealed that a higher urinary cadmium exposure during childhood is negatively linked to height, weight, and growth velocity at 5 years of age, while some studies failed to

observe an association between cadmium in blood (25) and urine (26) with the growth indicators of children. The inconsistencies among the findings of the previous studies might be due to the difference in type of biological sample, sample size, study design, gender of participants, method used to assess cadmium, and the varieties in adjustment for covariates. Accordingly, the objective of this meta-analysis was to evaluate the association of cadmium exposure through biological samples to growth measurements of infants/children, including body weight, height, BMI, BMI-for-age Z-score, WAZ z-score, HAZ z-score, and WHZ z-score.

MATERIALS AND METHODS

This study was reported by following the PRISMA guidelines (27).

SEARCH STRATEGY

A comprehensive search of relevant literature from the beginning to September 2023 was conducted using PubMed and Scopus databases. Additionally, a manual search was conducted in the references of the related reviews and included studies to ensure no articles were missed. The search strategy was as follows: ("Cadmium"[Mesh] OR Cadmium[Title/Abstract]) AND ("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR child[Title/Abstract] OR Infant[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infants[Title/Abstract] OR neonatal[Title/Abstract]) AND (growth[Title/Abstract] OR weight[Title/Abstract] OR length[Title/Abstract] OR height[Title/Abstract] OR anthropometry[Title/Abstract] OR length-for-age[Title/Abstract] OR height-for-age[Title/Abstract] OR weight-for-age[Title/Abstract] OR weight-for-length[Title/Abstract] OR weight-for-height[Title/Abstract] OR stunting[Title/Abstract] OR wasting[Title/Abstract] OR underweight[Title/Abstract] OR "Growth"[Mesh] OR Body Height[Mesh] OR "Child Development"[Mesh]). The search was restricted to articles published in English language. The retrieved studies were entered

into the Endnote software, duplicates were removed, the titles/abstracts were reviewed by two independent authors, and then the full-text of the related articles were screened by two authors independently; any differences were resolved through a discussion among all researchers. Finally, studies meeting the inclusion criteria were included in the meta-analysis.

INCLUSION CRITERIA

The following inclusion criteria were considered: 1) observational studies (cohort, cross-sectional, or case-control) examining the relation of cadmium exposure to growth measurements (weight, height, BMI, BMI Z-score, WAZ, HAZ, or WHZ) in infants/children (under 12 years); 2) reported the standardized regression coefficient (β) and 95 % confidence interval (CI) for the associations or provided raw data to compute them; 3) the exposure was measured in biological samples, such as blood, urine, or hair. Animal studies, letters, book chapters, studies on adolescents/adults, editorials, review articles, studies that were on pregnant women, studies with irrelevant exposure/outcome, and studies that were not extractable were excluded.

DATA EXTRACTION AND QUALITY ASSESSMENT

Two authors independently conducted the data extraction process for all included studies and disagreements were resolved through discussion. The following information was gathered from each publication: author's name, publication year, sample size, country, gender of participants, study design, outcomes assessed, mean age of participants, β and 95 % CI for the associations, method used for cadmium evaluation, type of exposure (sample), covariates used for adjustment in analyses, and statistical models applied for the analyzing of data. The methodological quality of the included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (28), on a scale ranging from 0 to 9 stars. For cross-sectional studies, we applied a modified version of NOS to assess the quality of studies. A score of 6 or higher indicates high quality, a score between 3 and 5 indicates medium quality, and a score below 3 indicates low quality (29).

STATISTICAL ANALYSIS

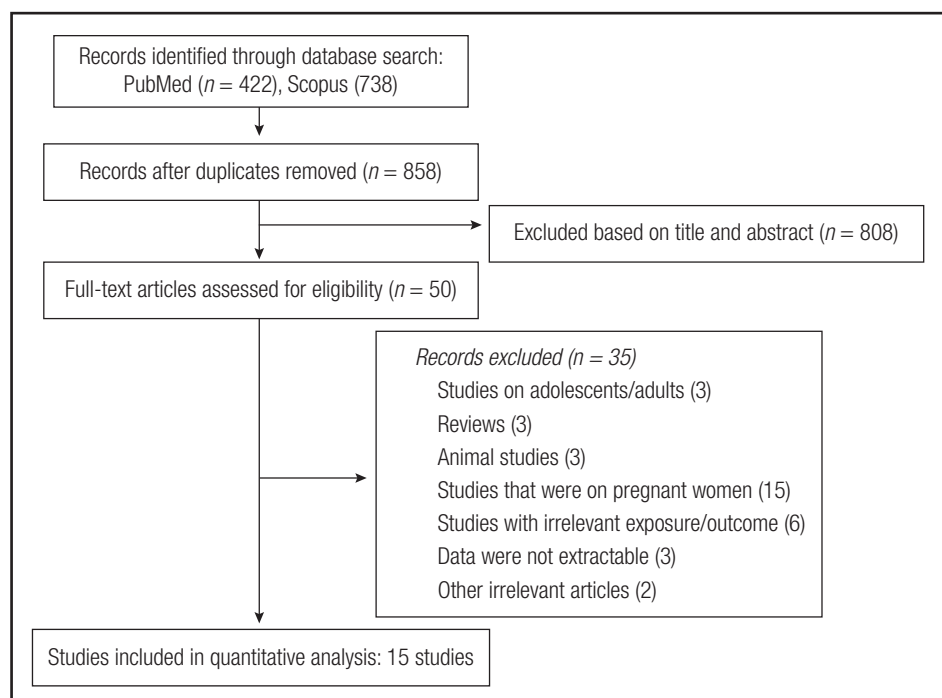
To evaluate the relationship between exposure to cadmium and growth indicators, the standardized regression coefficient (β) and its 95 % CI were applied. Since different statistical metrics (regression coefficient, correlation coefficient, or mean differences of outcomes in the low-exposed and high-exposed groups) were presented in the included publications, the β and its 95 % CI were used to synthesize the findings. The β and its 95 % CI were estimated with the use of the formulas presented in the supplementary figure 1 (<https://www.nutricionhospitalar->

[ia.org/anexos/04965-01.pdf](https://www.nutricionhospitalar-ia.org/anexos/04965-01.pdf)). Statistical heterogeneity among the included studies was assessed using the Q and I^2 statistics (30,31). Due to the anticipated heterogeneity, the DerSimonian and Laird random effects model was used for all pooled results (32). Subgroup analysis was performed based on the study design (prospective cohort vs. cross-sectional), method of cadmium measurement (inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS), and flame atomic absorption spectrometry [FAAS]), adjustment for covariates (yes vs. no), gender of participants (boy, girl, and both) and type of sample (blood, urine, and hair) to explore possible sources of heterogeneity. Publication bias was evaluated using the Egger's test (33). Statistical calculations were performed using STATA software (version 14.0; Stata Corporation, College Station, TX, USA), and p -values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

STUDY CHARACTERISTICS

The systematic search yielded a total of 1,160 publications, out of which 302 were identified as duplicates. After excluding 808 articles based on their titles and abstracts, 50 studies remained for full-text evaluation. Ultimately, 15 publications (5,9,18,24-26,34-42), published between 2001 and 2022 with a combined sample size of 6,181 subjects, were included in the meta-analysis. The screening process of the studies is depicted in figure 1. These studies originated from four continents, with 5 from Europe (25,26,35,36,41), 3 from Africa (18,39,40), 1 from America (34), and 6 from Asia (5,9,24,37,38,42). Among them, 5 records were prospective cohort studies (5,24,34,38,41) and 10 records were cross-sectional studies (9,18,25,26,35-37,39,40,42). The sample sizes of the analyzed publications ranged from 32 to 1,505 participants. The mean age of participants ranged from ≤ 4 weeks to 11 ± 0.4 years. The frequency of participants with male sex among the included studies varied from 49 % to 52 %. Type of exposure (sample) was hair in 2 studies (35,41), urine in 5 studies (5,24,26,37,38), and blood in 8 studies (9,18,25,34,36,39,40,42). Cadmium levels were determined using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) in 10 studies (5,24,26,34,35,37-41), graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS) in 4 studies (9,25,36,42), and flame atomic absorption spectrometry (FAAS) in 1 study (18). Most studies adjusted their results for potential covariates, although 6 publications (18,25,36,37,39,41) reported unadjusted results without accounting for confounders. Data on height, weight, BMI, BMI Z-score, WAZ, WHZ, and HAZ were available in 4 studies (9,24,36,42), 6 studies (9,18,24,25,36,37), 3 studies (26,36,42), 8 studies (5,24,34,35,37-39,41), 2 studies (39,41), and 8 studies (5,24,34,35,38-41), respectively. The quality of the included publications ranged from medium to high, with scores between 3 and 9 (median score: 6.73). Table I provides an overview of the characteristics of the included papers.

**Figure 1.**

Flow chart of study selection.

CADMIUM EXPOSURE AND GROWTH MEASUREMENTS

The results of the overall and subgroup analyses by study design, method used to assess cadmium, gender of participants, adjustment for covariates (yes vs. no), and type of sample is presented in table II. In the overall analysis, when all effect sizes were pooled using the random effects model, a significant inverse relationship was found between higher cadmium exposure and height ($\beta = -0.06$, 95 % CI = -0.12 to -0.01 ; Fig. 2) and WAZ ($\beta = -0.01$, 95 % CI = -0.02 to -0.003 ; Fig. 3) in children. In the subgroup analyses, the negative correlation of cadmium to height and WAZ was also supported by prospective cohort studies (height: $\beta = -0.11$, 95 % CI = -0.17 to -0.05 ; WAZ: $\beta = -0.01$, 95 % CI = -0.02 to -0.002) and urinary cadmium exposure (height: $\beta = -0.11$, 95 % CI = -0.17 to -0.05 [Fig. 2]; WAZ: $\beta = -0.01$, 95 % CI = -0.02 to -0.004 [Fig. 3]) (Table II). Moreover, in the stratified analysis, cadmium exposure was negatively linked to the weight of children in prospective cohort publications, in studies that assessed urinary cadmium exposure, and in studies that used ICP-MS or FAAS to assess cadmium levels (Table II). No significant association was detected between cadmium exposure and BMI (Fig. 2), BMI Z-score (Fig. 3), WHZ (Fig. 3), and HAZ (Fig. 3) in the overall and subgroup analyses (Table II).

HETEROGENEITY AND PUBLICATION BIAS

A significant heterogeneity was observed across the studies on weight ($I^2 = 76.5\%$, $p = 0.001$), BMI Z-score ($I^2 = 66.5\%$, $p = 0.01$),

WAZ ($I^2 = 48.9\%$, $p = 0.02$), WHZ ($I^2 = 69.9\%$, $p = 0.03$), and HAZ ($I^2 = 62.3\%$, $p = 0.002$). There was no publication bias for all growth indicators (Table II, Supplementary figures 2-8).

DISCUSSION

With a comprehensive analysis of 15 studies encompassing a total sample size of 6,181 participants, this study assesses the relationship between cadmium exposure in different biological samples and various growth measurements, including weight, height, BMI, BMI Z-score, HAZ, WAZ, and WHZ. By synthesizing the available studies, we disclosed that cadmium exposure may negatively affects the growth indicators of infants/children, including height, weight, and WAZ.

Worldwide, several millions of individuals are exposed to cadmium because of anthropogenic and natural activities that result in a widespread distribution of cadmium in the environment, contributing to potential adverse effects on health outcomes (43). Recently, animal and human studies have proposed that In utero exposure to cadmium can have serious negative effects on the growth of neonates (44). Nevertheless, the association of postnatal exposure to cadmium with growth of infants/children has been contradictory. In contrast to the present analysis, the cross-sectional study by Olszowski et al. (25) on 71 subjects in Poland did not find a relationship between blood cadmium and body weight of infants. Moreover, in the study by Wang et al. (26) in Belgium on 249 children (aged 5.83 ± 0.37 years), urinary cadmium was not related to BMI of children. However, a longitudinal cohort in rural Bangladesh reported that children's urinary cadmium, reflecting long-term exposure, was negatively linked to WAZ, and possibly HAZ at 10 years of age (5).

Table 1. Characteristics of studies

Reference	Year	Country	Study design	Age (range or mean $\pm$ sd)	Type of sample	Exposure assessment	Sex	No. of participants	Outcomes	Statistical models	Adjustment	Quality score
Orun (41)	2022	Turkey	Prospective cohort	8 months of age	Hair	ICP-MS	Boy	24	WAZ, WHZ, HAZ, BMI Z-score	Spearman's correlation	Crude	6
							Girl	22				
Igra (38)	2019	Bangladesh	Prospective cohort	8.9 $\pm$ 0.15 years	Urine	ICP-MS	Boy	248	WAZ, HAZ	Multivariable linear regression	Adjusted for sex, maternal education, family's socioeconomic status, children's hemoglobin, osteocalcin, vitamin D3, IGF-1, urinary arsenic, and urinary deoxy-pyridinoline at 9 y of age	8
							Girl	256				
Ashley-Martin (34)	2019	Canada	prospective cohort	2-5 years	Blood	ICP-MS	Boy	236	WAZ, HAZ, BMI Z-score	Multivariable linear regression	Adjusted for maternal education, country of birth, maternal age, maternal postnatal BMI, prenatal smoking, paternal BMI, and spline of concurrent metals and elements (As, Cd, Hg, Se, Mo, Zn), and maternal exposures to metals	9
							Girl	213				
Yang (42)	2012	China	Cross-sectional	3-8 years	Blood	GFAAS	Both	246	BMI, Height	Multiple linear regression	Adjusted for age and sex	8
Wang (26)	2017	Belgium	Cross-sectional	5.83 $\pm$ 0.37 years	Urine	ICP-MS	Both	249	BMI	Pearson's correlation	Adjusted for creatinine levels	7
Oliszowski (25)	2016	Poland	Cross-sectional	NR	Blood	GFAAS	Both	71	Weight	Pearson's correlation	Crude	6
Moody (40)	2020	Uganda	Cross-sectional	6-59 months	Blood	ICP-MS	Both	97	HAZ	Multivariable linear regression	Adjusted for level of educational attainment of mothers and a history of child hospitalization	7
Mbunga (39)	2022	Congo	Cross-sectional	32 $\pm$ 15.18 months	Blood	ICP-MS	Both	412	WAZ, WHZ, HAZ	Mean difference of outcomes in high vs. low exposure to cadmium	Crude	5

(Continues on next page)

Table I (cont.). Characteristics of studies

Reference	Year	Country	Study design	Age (range or mean $\pm$ sd)	Type of sample	Exposure assessment	Sex	No. of participants	Outcomes	Statistical models	Adjustment	Quality score
Kippler (37)	2011	Bangladesh	Cross-sectional	11-17 weeks	Urine	ICP-MS	Both	92	Weight, WAZ	Spearman's correlation	Crude	6
Hossny (18)	2001	Egypt	Cross-sectional	Birth to 4 weeks	Blood	FAAS	Both	32	Weight	Pearson's correlation	Crude	5
Fabelova (35)	2018	France	Cross-sectional	Aged < 6 years	Hair	ICP-MS	Both	211	WAZ, HAZ, BMI Z-score	Multivariable linear regression	Adjusted for maternal height and BMI, age at pregnancy, income, education, smoking, origin of mother, time in France, children food insecurity, breastfeeding, and homelessness duration	7
Zeng (9)	2018	China	Cross-sectional	4.66 $\pm$ 1.25 years	Blood	GFAAS	Both	470	Weight, Height	Multivariable linear regression	Adjusted by age, gender, family members smoking, parental education level and family income level	8
Igra (5)	2021	Bangladesh	Prospective cohort	9.5 $\pm$ 0.18 years	Urine	ICP-MS	Boy Girl	803 727	WAZ, HAZ	Multivariable linear regression	Adjusted for child gender, age, maternal parity (number of children), maternal education, the family's socioeconomic status, maternal height, and maternal weight	8
Huzior-balajewicz (36)	2001	Poland	Cross-sectional	11 $\pm$ 0.4 years	Blood	GFAAS	Both	267	BMI, Weight, Height	Mean difference of outcomes in high vs. low exposure to cadmium	Crude	3
Gardner (24)	2013	Bangladesh	Prospective cohort	1.5 and 5 years	Urine	ICP-MS	Both	1505	Weight, Height, WAZ, HAZ	Multivariable linear regression	Adjusted for child's sex, family socioeconomic status, season of birth, gestational age at birth, maternal education, maternal height or body mass index, maternal tobacco-chewing, indoor cooking without ventilation, and birth order	8

ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry; GFAAS: Graphite furnace atomic absorption spectrometry; FAAS: Flame atomic absorption spectrometry; BMI: body mass index; (GF-1: insulin-like growth factor 1; WHZ: weight-for-height z score; WAZ: weight-for-age z-score; HAZ: height-for-age z-scores; NPr: not reported.

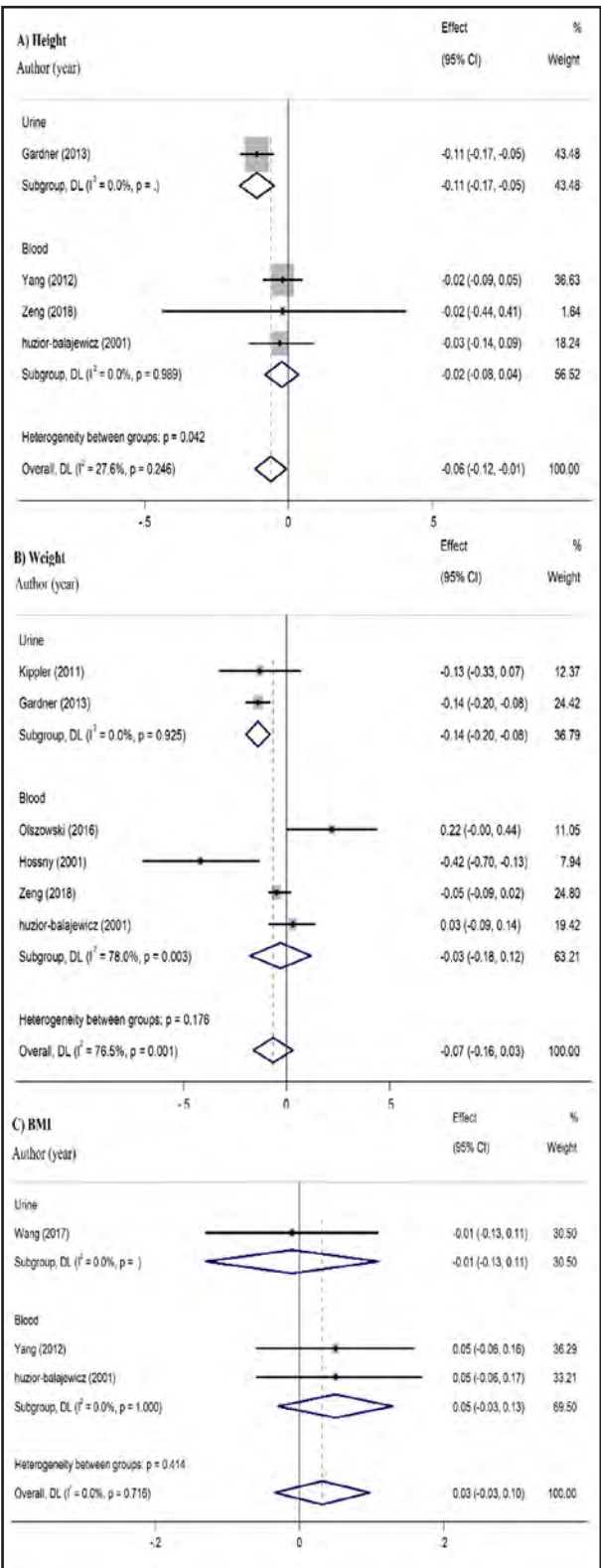


Figure 2. Meta- analysis of the association between exposure to cadmium and height (A), weight (B), and body mass index (BMI) (C) of children stratified by sample type (β coefficient and 95 % confidence interval (CI) (DL: The DerSimonian and Laird random effects analysis; CI: confidence interval).

In line with the present meta-analysis, the prospective cohort study by Gardner et al. (24) on 1505 children aged 1.5 to 5 years revealed that a higher urinary cadmium exposure is negatively linked to height and weight at 5 years of age. The contradictions among the results of the available studies might result from the differences in study design, duration of exposure, adjustment for confounders, and the characteristics of participants such as age and gender. Our meta-analysis supported the negative relation of cadmium exposure to growth indicators of children. Chronic exposure to low levels of cadmium in infants/children can occur through polluted water as well as breast milk, cereals, seafood, and vegetables, which are common complementary foods for infants in low-income countries (43). Overall, our results propose that reducing exposure to cadmium could be an essential preventive approach to reduce the burden of growth failure in children/infants, especially in polluted regions. To reduce exposure to cadmium in children and infants, several measures can be taken based on the identified sources of exposure. Cadmium exposure can occur through various pathways, including consumption of contaminated food, air pollution, and consumer products like cheap jewelry and some plastics (45,46). Some preventive measures based on the identified sources of exposure include: 1) encouraging pregnant women and children to limit the consumption of certain types of food known to contain high levels of cadmium, such as contaminated rice, leafy vegetables, and shellfish (46); 2) implementing measures to reduce air pollution, such as promoting the use of clean energy sources and reducing emissions from industrial activities (45); and 3) increasing awareness about the potential risks associated with the use of cadmium-containing consumer products, and promote the use of safer alternatives (46).

The biological mechanisms for the association between cadmium exposure and growth failure in children are not well-known, but can be explained by several mechanisms, including disruption of the endocrine system, impairment of nutrient absorption and utilization, oxidative stress and cellular damage, disruption of bone and calcium homeostasis, and immune system dysfunction (47-50). Cadmium can interfere with the normal functioning of the endocrine system, which plays a critical role in growth regulation. It can disrupt hormone production and signaling, particularly affecting the growth hormone (GH) axis (51). Cadmium exposure has been shown to decrease GH secretion, impair insulin-like growth factor 1 (IGF-1) production, and alter thyroid hormone levels (47,52). These disruptions in hormone balance can potentially lead to reduced weight and height of children. Cadmium can affect the absorption and utilization of essential nutrients necessary for growth and development. It can interfere with the absorption of calcium, zinc, and iron, resulting in deficiencies of these vital nutrients (53). Calcium and zinc are essential for bone growth and development, while iron is crucial for red blood cell production and oxygen delivery (54,55). Deficiencies in these nutrients can directly impact growth and contribute to growth failure (55). Cadmium exposure can induce oxidative stress, a condition characterized by an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the body's ability to detoxify them (48). ROS can cause damage to cells, tissues, and organs, including those involved in growth and development (56). Oxidative stress can lead to inflammation, im-

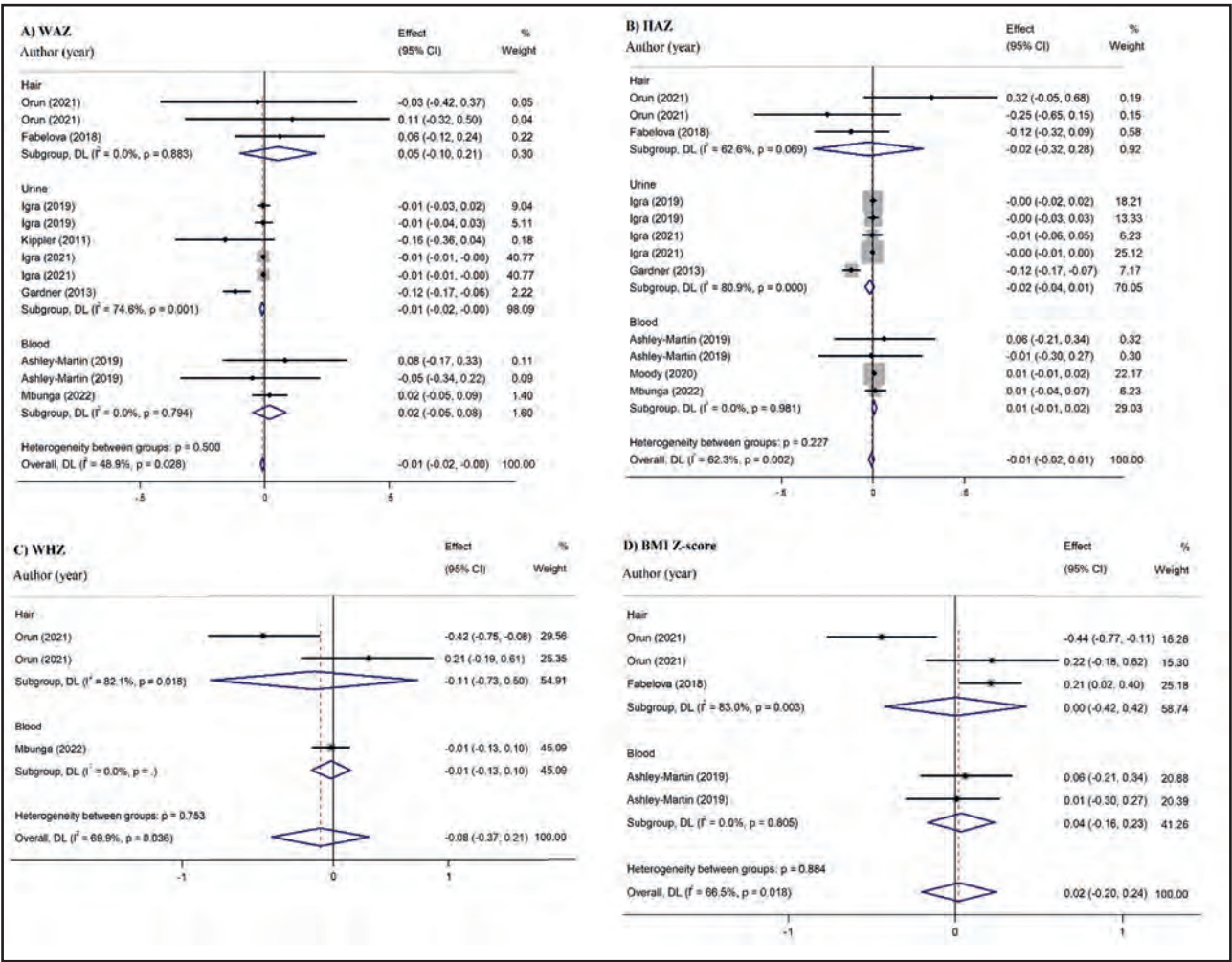


Figure 3. Meta- analysis of the association of exposure to cadmium with weight-for-age z score (WAZ) (A), height-for-age z-score (HAZ) (B), weight-for-height z score (WHZ) (C), and body mass index (BMI)-for-age z score (D) stratified by sample type (β coefficient and 95 % confidence interval) (DL: The DerSimonian and Laird random effects analysis; CI: confidence interval).

paired DNA synthesis, and disrupted cellular signaling, all of which can hinder normal growth processes (57). Cadmium can disrupt calcium homeostasis in the body. It can accumulate in bones, replacing calcium and impairing their structural integrity (49). These effects on bone health can contribute to a decrease in height in children. Cadmium exposure can also suppress immune function, making children more susceptible to infections and illnesses (50). Frequent infections can negatively impact growth and contribute to growth failure (58). The extent and severity of the effects may depend on other factors such as the level and duration of exposure, genetic susceptibility, and overall nutritional status.

This meta-analysis has some strengths. This study presents the first systematic review and meta-analysis examining the association between cadmium exposure and growth failure in children. The study included a relatively high sample size and no publication bias was detected for the associations. Furthermore, various subgroup analyses were performed, which revealed the potential sources of heterogeneity across the results of the pre-

vious studies. Several limitations should be acknowledged in this meta-analysis. First, there was significant heterogeneity for analyses. Stratified analysis revealed that differences in cadmium assessment methods, type of sample, study design, and level of adjustment for confounders contributed to this heterogeneity. Second, a proportion of the included studies were cross-sectional, which are more prone to selection and recall biases compared with cohort studies. Third, a low number of studies were included in subgroup analyses; thus, the findings obtained from the subgroups should be interpreted with caution. Finally, while most studies adjusted the results for potential confounders, some presented unadjusted effect sizes which may be at risk of bias.

In conclusion, this meta-analysis revealed a negative association between cadmium exposure and growth indicators in infants/children. Further research with larger and more diverse study populations, along with better adjustment for potential confounders, especially with prospective cohort design, is warranted to obtain more robust conclusions.

Table II. Subgroup analysis for the association between cadmium and growth indicators of children

			Test of association		Test of heterogeneity		
Continuous outcome	Subgroup	Studies (effect sizes)	β	95 % CI	I^2 (%)	p	Publication bias
Height	Overall	4 (4)	-0.06	-0.12 to -0.01	27.6	0.24	0.65
	Prospective cohort	1 (1)	-0.11	-0.17 to -0.05	—	—	
	Cross-sectional	3 (3)	-0.02	-0.08 to 0.04	0.0	0.98	
	ICP-MS	1 (1)	-0.11	-0.17 to -0.05	—	—	
Weight	GFAAS	3 (3)	-0.02	-0.08 to 0.04	0.0	0.98	0.88
	Adjusted	3 (3)	-0.07	-0.14 to 0.01	46.2	0.15	
	Not-adjusted	1 (1)	-0.03	-0.14 to 0.08	—	—	
	Urine	1 (1)	-0.11	-0.17 to -0.05	—	—	
	Blood	3 (3)	-0.02	-0.08 to 0.04	0.0	0.98	
	Overall	6 (6)	-0.07	-0.16 to 0.03	76.5	0.001	
	Prospective cohort	1 (1)	-0.14	-0.20 to -0.08	—	—	
	Cross-sectional	5 (5)	-0.05	-0.17 to 0.08	72.4	0.006	
	ICP-MS	2 (2)	-0.14	-0.20 to -0.08	0.0	0.92	
	GFAAS	3 (3)	0.03	-0.09 to 0.15	68.7	0.04	
	FAAS	1 (1)	-0.42	-0.71 to - 0.13	—	—	
	Adjusted	2 (2)	-0.09	-0.18 to 0.01	78.7	0.03	
	Not-adjusted	4 (4)	-0.06	-0.27 to 0.15	78.5	0.003	
	Urine	2 (2)	-0.14	-0.20 to -0.08	0.0	0.92	
	Blood	4 (4)	-0.03	-0.18 to 0.12	78.0	0.003	
BMI	Overall	3 (3)	0.03	-0.03 to 0.10	0.0	0.71	0.34
	ICP-MS	1 (1)	-0.01	-0.13 to 0.11	—	—	
	GFAAS	2 (2)	0.05	-0.03 to 0.13	0.0	1.00	
	Adjusted	2 (2)	0.02	-0.06 to 0.10	0.0	0.47	
	Not-adjusted	1 (1)	0.05	-0.06 to 0.16	—	—	
	Urine	1 (1)	-0.01	-0.13 to 0.11	—	—	
	Blood	2 (2)	0.05	-0.03 to 0.13	0.0	1.00	
BMI Z-score	Overall	3 (5)	0.02	-0.20 to 0.24	66.5	0.01	0.39
	Prospective cohort	2 (4)	0.04	-0.30 to 0.21	62.0	0.04	
	Cross-sectional	1 (1)	0.21	0.02 to 0.40	—	—	
	Boy	2 (2)	-0.18	-0.67 to 0.31	80.8	0.02	
	Girl	2 (2)	0.08	-0.15 to 0.31	0.0	0.40	

(Continues on next page)

Table II (cont.). Subgroup analysis for the association between cadmium and growth indicators of children

			Test of association		Test of heterogeneity		
Continuous outcome	Subgroup	Studies (effect sizes)	β	95 % CI	I ² (%)	p	Publication bias
BMI Z-score	Both	1 (1)	0.21	0.02 to 0.40	–	–	0.39
	Adjusted	2 (3)	0.13	-0.01 to 0.26	0.0	0.44	
	Not-adjusted	1 (2)	-0.12	-0.77 to 0.53	83.9	0.01	
	Hair	2 (3)	0.00	-0.42 to 0.42	83.0	0.003	
	Blood	1 (2)	0.04	-0.16 to 0.23	0.0	0.80	
WAZ	Overall	8 (12)	-0.01	-0.02 to -0.003	48.9	0.02	0.48
	Prospective cohort	5 (9)	-0.01	-0.02 to -0.002	56.2	0.01	
	Cross-sectional	3 (3)	-0.01	-0.11 to 0.09	35.6	0.21	
	Boy	4 (4)	-0.01	-0.01 to -0.001	0.0	0.92	
	Girl	4 (4)	-0.01	-0.01 to -0.001	0.0	0.93	
	Both	4 (4)	-0.05	-0.15 to 0.05	74.9	0.008	
	Adjusted	5 (8)	-0.01	-0.02 to -0.004	62.1	0.01	
	Not-adjusted	3 (4)	0.00	-0.07 to 0.07	0.4	0.39	
	Hair	2 (3)	0.05	-0.10 to 0.21	0.0	0.88	
	Urine	4 (6)	-0.01	-0.02 to -0.004	74.6	0.001	
	Blood	2 (3)	0.02	-0.05 to 0.08	0.0	0.79	
WHZ	Overall	2 (3)	-0.08	-0.37 to 0.21	69.9	0.03	0.83
	Prospective cohort	1 (2)	-0.11	-0.73 to 0.50	82.1	0.01	
	Cross-sectional	1 (1)	-0.01	-0.13 to 0.10	–	–	
	Hair	1 (2)	-0.11	-0.73 to 0.50	82.1	0.01	
	Blood	1 (1)	-0.01	-0.13 to 0.10	–	–	
HAZ	Overall	8 (12)	-0.01	-0.02 to 0.01	62.3	0.002	0.55
	Prospective cohort	5 (9)	0.02	-0.04 to 0.01	68.8	0.001	
	Cross-sectional	3 (3)	0.01	-0.01 to 0.02	0.0	0.48	
	Boy	4 (4)	0.00	-0.02 to 0.02	5.5	0.36	
	Girl	4 (4)	-0.001	-0.01 to 0.002	0.0	0.68	
	Both	4 (4)	-0.04	-0.11 to 0.03	87.7	0.001	
	Adjusted	6 (9)	-0.01	-0.03 to 0.01	67.4	0.002	
	Not-adjusted	2 (3)	0.03	-0.20 to 0.26	54.4	0.11	
	Hair	2 (3)	-0.02	-0.32 to 0.28	62.6	0.06	
	Urine	3 (5)	-0.02	-0.4 to 0.01	80.9	0.001	
	Blood	3 (4)	0.01	-0.01 to 0.02	0.0	0.98	

ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry; GFAAS: Graphite furnace atomic absorption spectrometry; FAAS: Flame atomic absorption spectrometry; WHZ: weight-for-height z score; WAZ: weight-for-age z-score; HAZ: height-for-age z-scores.

REFERENCES

- Kinyoki DK, Osgood-Zimmerman AE, Pickering BV, Schaeffer LE, Marczyk LB, Lazzar-Atwood A, et al. Mapping child growth failure across low- and middle-income countries. *Nature* 2020;577(7789):231-4. DOI: 10.1038/s41586-019-1878-8
- DeBoer MD, Lima AA, Oriá RB, Scharf RJ, Moore SR, Luna MA, et al. Early childhood growth failure and the developmental origins of adult disease: do enteric infections and malnutrition increase risk for the metabolic syndrome? *Nutrition reviews* 2012;70(11):642-53. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00543.x
- Cooke R, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Archives of disease in childhood* 2003;88(6):482-7. DOI: 10.1136/adc.88.6.482
- Mohammed SH, Habtewold TD, Abdi DD, Alizadeh S, Larjani B, Esmailzadeh A. The relationship between residential altitude and stunting: evidence from > 26 000 children living in highlands and lowlands of Ethiopia. *British Journal of Nutrition* 2020;123(8):934-41. DOI: 10.1017/S0007114519003453
- Igra AM, Warnqvist A, Rahman SM, Ekström E-C, Rahman A, Vahter M, et al. Environmental metal exposure and growth to 10 years of age in a longitudinal mother-child cohort in rural Bangladesh. *Environment International* 2021;156:106738. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106738
- Mohammed SH, Muhammad F, Pakzad R, Alizadeh S. Socioeconomic inequality in stunting among under-5 children in Ethiopia: a decomposition analysis. *BMC research notes* 2019;12:1-5. DOI: 10.1186/s13104-019-4229-9
- Rashidi K, Darand M, Garousi N, Dehghani A, Alizadeh S. Effect of infant formula supplemented with prebiotics and probiotics on incidence of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine* 2021;63:102795. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102795
- Janmohammadi P, Nourmohammadi Z, Fazelian S, Mirzababaei A, Alizadeh S, Zarei M, et al. Does infant formula containing synbiotics support adequate growth in infants? A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2023;63(6):707-18. DOI: 10.1080/10408398.2021.1952548
- Zeng X, Xu X, Qin Q, Ye K, Wu W, Huo X. Heavy metal exposure has adverse effects on the growth and development of preschool children. *Environmental geochemistry and health* 2019;41:309-21. DOI: 10.1007/s10653-018-0114-z
- Schoeters G, Hond ED, Zuurbier M, Naginiene R, Van Den Hazel P, Stilianakis N, et al. Cadmium and children: exposure and health effects. *Acta Paediatrica* 2006;95:50-4. DOI: 10.1080/08035320600886232
- Pinot F, Kreps SE, Bachelet M, Hainaut P, Bakonyi M, Polla BS. Cadmium in the environment: sources, mechanisms of biotoxicity, and biomarkers. *Reviews on environmental health* 2000;15(3):299-324. DOI: 10.1515/reveh.2000.15.3.299
- Mahmood Q, Asif M, Shaheen S, Hayat MT, Ali S. Cadmium contamination in water and soil. *Cadmium toxicity and tolerance in plants*: Elsevier; 2019. p. 141-61.
- Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals* 2004;17:519-23. DOI: 10.1023/b:biom.0000045731.75602.b9
- Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z, et al. Urinary cadmium in relation to bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value estimation. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2021;226:112824. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112824
- Cao Y, Chen A, Radcliffe J, Dietrich KN, Jones RL, Caldwell K, et al. Postnatal cadmium exposure, neurodevelopment, and blood pressure in children at 2, 5, and 7 years of age. *Environmental health perspectives* 2009;117(10):1580-6. DOI: 10.1289/ehp.0900765
- Ebrahimi M, Khalili N, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Khalili N, Rezaei N. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *Journal of Environmental Health Science and Engineering* 2020;18:335-43. DOI: 10.1007/s40201-020-00455-2
- Bernard A. Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian journal of medical research* 2008;128(4):557-64.
- Hossny E, Mokhtar G, El-Awady M, Ali I, Morsy M, Dawood A. Environmental exposure of the pediatric age groups in Cairo City and its suburbs to cadmium pollution. *Science of the Total Environment* 2001;273(1-3):135-46. DOI: 10.1016/S0048-9697(00)00848-2
- Geng H-X, Wang L. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental toxicology and pharmacology* 2019;67:102-7. DOI: 10.1016/j.etap.2019.02.006
- Winiarska-Mieczan A. Cadmium, lead, copper and zinc in breast milk in Poland. *Biological trace element research* 2014;157:36-44. DOI: 10.1007/s12011-013-9870-x
- Barański B. Effect of cadmium on prenatal development and on tissue cadmium, copper, and zinc concentrations in rats. *Environmental research* 1987;42(1):54-62. DOI: 10.1016/S0013-9351(87)80006-3
- Webster WS. Cadmium-induced fetal growth retardation in the mouse. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 1978;33(1):36-42. DOI: 10.1080/00039896.1978.10667306
- Huang S, Kuang J, Zhou F, Jia Q, Lu Q, Feng C, et al. The association between prenatal cadmium exposure and birth weight: A systematic review and meta-analysis of available evidence. *Environmental Pollution* 2019;251:699-707. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.05.039
- Gardner RM, Kippler M, Tofail F, Bottai M, Hamadani J, Grandér M, et al. Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. *American journal of epidemiology* 2013;177(12):1356-67. DOI: 10.1093/aje/kws437
- Olszowski T, Baranowska-Bosiacka I, Rębacz-Marion E, Gutowska I, Jamioł D, Prokopowicz A, et al. Cadmium concentration in mother's blood, milk, and newborn's blood and its correlation with fatty acids, anthropometric characteristics, and mother's smoking status. *Biological trace element research* 2016;174:8-20. DOI: 10.1007/s12011-016-0683-6
- Wang H, Dumont X, Haufroid V, Bernard A. The physiological determinants of low-level urine cadmium: an assessment in a cross-sectional study among schoolchildren. *Environmental Health* 2017;16:1-12. DOI: 10.1186/s12940-017-0306-5
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine* 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Hospital Research Institute. Clinical Epidemiology* 2016.
- Pourhassan B, Meysamie A, Alizadeh S, Habibian A, Beigzadeh Z. Risk of obstructive pulmonary diseases and occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2019;174:31-41. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.05.024
- Raeisi T, Mozaffari H, Sepehri N, Darand M, Razi B, Garousi N, et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2021;1-19. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3
- Mohseni R, Mohseni F, Alizadeh S, Abbasi S. The association of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet with the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutrition and cancer* 2020;72(5):778-90. DOI: 10.1080/01635581.2019.1651880
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7(3):177-88. DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2
- Razi B, Alizadeh S, Omidkhoda A, Imani D, Rezaei R. Association of chronic hepatitis B infection with metabolic syndrome and its components: meta-analysis of observational studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2017;11:S939-S47. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.07.020
- Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Lanphear B, Muckle G, Bouchard MF, et al. Blood metal levels and early childhood anthropometric measures in a cohort of Canadian children. *Environmental research* 2019;179:108736. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108736
- Fábelová L, Vandentorren S, Vuilleumoz C, Garnier R, Lioret S, Botton J. Hair concentration of trace elements and growth in homeless children aged < 6 years: Results from the ENFAMS study. *Environment international* 2018;114:318-25. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.012
- Huzior-Balajewicz A, Pietrzyk JJ, Schlegel-Zawadzka M, Piątkowska E, Zachwieja Z. The influence of lead and cadmium environmental pollution on anthropometric health factors in children. *Przegląd Lekarski* 2001;58(4).
- Kippler M, Hossain MB, Lindh C, Moore SE, Kabir I, Vahter M, et al. Early life low-level cadmium exposure is positively associated with increased oxidative stress. *Environmental Research* 2012;112:164-70. DOI: 10.1016/j.envres.2011.11.012
- Malin Igra A, Vahter M, Raqib R, Kippler M. Early-life cadmium exposure and bone-related biomarkers: a longitudinal study in children. *Environmental Health Perspectives* 2019;127(3):037003. DOI: 10.1289/EHP3655
- Mbunga BK, Gjengedal EL, Bangelesa F, Langford MM, Bosonkie MM, Strand TA, et al. Heavy metals in children's blood from the rural region of Popokabaka, Democratic Republic of Congo: a cross-sectional study and spatial analysis. *Scientific Reports* 2022;12(1):18576. DOI: 10.1038/s41598-022-23332-4

40. Moody EC, Colicino E, Wright RO, Mupere E, Jaramillo EG, Amarasiwardena C, et al. Environmental exposure to metal mixtures and linear growth in healthy Ugandan children. *PloS one* 2020;15(5):e0233108. DOI: 10.1371/journal.pone.0233108
41. Örüñ E, Yalçın SS, Aykut O. Lead, mercury, and cadmium levels in breast milk and infant hair in the late period of lactation in Ankara, Turkey. *International Journal of Environmental Health Research* 2022;32(9):1950-61. DOI: 10.1080/09603123.2021.1929872
42. Yang H, Huo X, Yekeen TA, Zheng Q, Zheng M, Xu X. Effects of lead and cadmium exposure from electronic waste on child physical growth. *Environmental Science and Pollution Research* 2013;20:4441-7. DOI: 10.1007/s11356-012-1366-2
43. Chandravanshi L, Shiv K, Kumar S. Developmental toxicity of cadmium in infants and children: a review. *Environmental Analysis, Health and Toxicology* 2021;36(1):e2021003-0. DOI: 10.5620/eaht.2021003
44. Lin C-M, Doyle P, Wang D, Hwang Y-H, Chen P-C. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occupational and environmental medicine* 2011;68(9):641-6. DOI: 10.1136/oem.2010.059758
45. Sripada K, Lager AM. Interventions to reduce cadmium exposure in low- and middle-income countries during pregnancy and childhood: A systematic review. *Journal of global health* 2022;12 :04089. DOI: 10.7189/jogh.12.04089
46. Schaefer HR, Dennis S, Fitzpatrick S. Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary exposure. *Journal of food science* 2020;85(2):260-7. DOI: 10.1111/1750-3841.14997
47. Bernhoft RA. Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal* 2013;2013. DOI: 10.1155/2013/394652
48. Mitra S, Chakraborty AJ, Tareq AM, Emran TB, Nainu F, Khusro A, et al. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. *Journal of King Saud University-Science* 2022;34(3):101865. DOI: 10.1016/j.jksus.2022.101865
49. Fatima G, Raza AM, Hadi N, Nigam N, Mahdi AA. Cadmium in human diseases: It's more than just a mere metal. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2019;34:371-8. DOI: 10.1007/s12291-019-00839-8
50. Knoell DL, Wyatt TA. The adverse impact of cadmium on immune function and lung host defense. *Semin Cell Dev Biol* 2021;115:70-6. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.10.007.
51. Lafuente A, Márquez N, Pérez-Lorenzo M, Pazo D, Esquifino AI. Cadmium effects on hypothalamic-pituitary-testicular axis in male rats. *Experimental biology and Medicine* 2001;226(6):605-11. DOI: 10.1177/153537020122600615
52. Mimouna SB, Chemek M, Boughammoura S, Banni M, Messaoudi I. Early-life exposure to cadmium triggers distinct Zn-dependent protein expression patterns and impairs brain development. *Biological trace element research* 2018;184:409-21. DOI: 10.1007/s12011-017-1201-1
53. Martelli A, Rousselet E, Dycke C, Bouron A, Moulis J-M. Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals. *Biochimie* 2006;88(11):1807-14. DOI: 10.1016/j.biochi.2006.05.013
54. Qiao Y, Zhang W, Tian P, Meng F, Zhu H, Jiang X, et al. Stimulation of bone growth following zinc incorporation into biomaterials. *Biomaterials* 2014;35(25):6882-97. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.101
55. Rivera JA, Hotz C, González-Cossio T, Neufeld L, García-Guerra A. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: a review of results from community-based supplementation trials. *The Journal of nutrition* 2003;133(11):4010S-20S. DOI: 10.1093/jn/133.11.4010S
56. Arogbokun O, Rosen E, Keil AP, Milne GL, Barrett E, Nguyen R, et al. Maternal oxidative stress biomarkers in pregnancy and child growth from birth to age 6. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021;106(5):1427-36. DOI: 10.1210/clinem/dgab018
57. Mohn A, Chiavaroli V, Cerruto M, Blasetti A, Giannini C, Bucciarelli T, et al. Increased oxidative stress in prepubertal children born small for gestational age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(4):1372-8. DOI: 10.1210/jc.2006-1344
58. Black RE, Brown KH, Becker S, Alim AA, Huq I. Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh: II. Incidence of diarrhea and association with known pathogens. *American journal of epidemiology* 1982;115(3):315-24. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113308



Nutrición Hospitalaria



Revisión

Sellado con taurolidina en el fracaso intestinal pediátrico. Guía práctica de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)

Taurolidine lock in pediatric patients with intestinal failure. A practical guideline from the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP)

Raquel Núñez-Ramos¹, Marta Germán Díaz², José Manuel Moreno Villares³, Begoña Polo Miquel⁴, José Carlos Salazar Quero⁵, Vanessa Cabello Ruiz⁶, Susana Redecillas Ferreiro⁶, Esther Ramos Boluda⁷ y Grupo de Trabajo de Fracaso Intestinal de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ³Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid. ⁴Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁵Unidad de Digestivo infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁶Unidad de Gastroenterología y Soporte Nutricional Pediátrico. Hospital Universitario Vall d' Hebron. Barcelona. ⁷Unidad de Rehabilitación y Trasplante Intestinal. Servicio de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Objetivo: la prevención de las infecciones asociadas a catéter ocupa un papel fundamental en los cuidados del paciente en situación de fracaso intestinal en tratamiento con nutrición parenteral. El empleo del sellado del catéter con taurolidina con ese fin se ha generalizado sin que exista una estandarización sobre su uso en población pediátrica. El objetivo de este trabajo es elaborar una guía clínica que sirva de apoyo en su utilización.

Métodos: la guía se basa en una revisión de la literatura y en la opinión de expertos del Grupo de Trabajo de Fracaso Intestinal de la SEGHNP recogida a través de una encuesta realizada a todos sus integrantes sobre aspectos de la práctica habitual con este sellado.

Resultados: este manuscrito expone unas recomendaciones en cuanto a las indicaciones, presentaciones comerciales disponibles, forma adecuada de administración, uso en situaciones especiales, reacciones adversas y contraindicaciones de la taurolidina en población pediátrica.

Conclusiones: el sellado con taurolidina para la prevención de la infección asociada a catéter venoso central se ha mostrado como un tratamiento eficaz y seguro. La presente guía pretende optimizar y homogeneizar su uso en pediatría.

Palabras clave:

Fracaso intestinal. Nutrición parenteral domiciliaria. Infección asociada a catéter. Sellado. Taurolidina.

Abstract

Objectives: the prevention of central line-associated bloodstream infections is a critical aspect of care for patients with intestinal failure who are treated with parenteral nutrition. The use of taurolidine in this context is becoming increasingly popular, however there is a lack of standardization in its pediatric application. The objective of this work is to develop a guide to support its prescription.

Methodology: the guide is based on a review of the literature and expert opinions from the Intestinal Failure Group of the SEGHNP. It was developed through a survey distributed to all its members, addressing aspects of usual practice with this lock solution.

Results: this manuscript presents general recommendations concerning taurolidine indications, commercial presentations, appropriate forms of administration, use in special situations, adverse reactions, and contraindications in the pediatric population

Conclusions: taurolidine is emerging as the primary lock solution used to prevent central line-associated bloodstream infections, proving to be safe and effective. This guide aims to optimize and standardize its use in pediatrics.

Keywords:

Intestinal failure. Home parenteral nutrition. Central line-associated bloodstream infection. Lock therapy. Taurolidine.

Recibido: 13/01/2024 • Aceptado: 20/01/2024

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Núñez-Ramos R, Germán Díaz M, Moreno Villares JM, Polo Miquel B, Salazar Quero JC, Cabello Ruiz V, Redecillas Ferreiro S, Ramos Boluda E y Grupo de Trabajo de Fracaso Intestinal de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). Sellado con taurolidina en el fracaso intestinal pediátrico. Guía práctica de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). Nutr Hosp 2024;41(3):702-705
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05132>

Correspondencia:

Raquel Núñez-Ramos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avenida de Córdoba, s/n. 28041 Madrid
e-mail: nunezramos.raquel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral domiciliaria tiene una importancia clave en el tratamiento de los pacientes con fracaso intestinal (FI). A pesar de los avances que se han producido en las últimas décadas, las infecciones asociadas a catéter venoso central siguen siendo una de las complicaciones más graves (1). La principal estrategia en su prevención es la adherencia estricta a protocolos de medidas de asepsia tanto en la colocación como en la manipulación de los catéteres por parte de los profesionales y de los cuidadores, que deben ser específicamente formados a este respecto (2,3).

Además del lavado del catéter o *flush*, habitualmente realizado con suero salino limpio o solución salina a diferentes concentraciones de heparina (sin que exista una evidencia clara de sus ventajas frente a la salinización), en los últimos años se están empleando sellados con antisépticos como estrategias preventivas adicionales frente a la infección. Entre ellas destacan el etanol (es preciso utilizarlo a una concentración mínima del 40 % durante 4 horas para inhibir el crecimiento bacteriano, aunque en la práctica se utiliza al 70 % por su disponibilidad) y la taurolidina.

La taurolidina es un potente agente antiséptico producto de la condensación de la taurinamida y el formaldehído. Se sintetizó por primera vez en los años 70 y fue inicialmente empleada como tratamiento local de la peritonitis bacteriana (4). Tiene un amplio espectro antimicrobiano, con actividad frente a gérmenes grampositivos, gramnegativos y hongos, sin que se hayan descrito resistencias hasta el momento. Se ha demostrado que su modo de acción incluye la transferencia de grupos metilol a grupos hidroxilo o amino presentes en las toxinas producidas por las bacterias o en la mureína de las paredes celulares de las bacterias. De esta forma, previene la adhesión de las bacterias a las superficies biológicas, así como la formación del biofilm y, por tanto, podría disminuir también el riesgo de colonización de los catéteres (5).

Cada vez disponemos de mayor evidencia de su eficacia en distintos perfiles de pacientes adultos (diálisis, oncología y nutrición parenteral) (6). En pediatría, los datos comunicados son menores, pero un metaanálisis que incluyó 4 ensayos clínicos europeos (3 en pacientes con cáncer y 1 en pacientes quirúrgicos) también ha mostrado una disminución de la incidencia de infección asociada a catéter en el grupo de tratamiento del 5,5 % frente a un 26,25 % en el grupo control (7). Otro metaanálisis posterior, específicamente dirigido a población con fracaso intestinal portadora de nutrición parenteral, basado en 34 estudios en población adulta y pediátrica, mostró una disminución del riesgo de infección asociada a catéter del 51 % en el grupo de taurolidina, sin identificarse en el análisis por subgrupos diferencias según el diseño del estudio ni el tipo de sellado control (8).

Recientemente, el posicionamiento del Comité de Nutrición de la ESPGHAN sobre nutrición y rehabilitación intestinal en niños con intestino corto de 2023, basado en la recomendación previa de las guías ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN de 2018 de nutri-

ción parenteral pediátrica (9,10), recomienda el uso de taurolidina como sellado del catéter venoso central en pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada.

A pesar de que en Europa su uso se está generalizando, en España los datos comunicados sobre la experiencia con este antiséptico en población pediátrica con FI son muy escasos. En 2020, el Grupo de Trabajo de FI de la SEGHNP elaboró una encuesta de 20 ítems dirigida a todos sus integrantes, en la que se interrogó sobre aspectos de la práctica clínica habitual con este sellado. Participaron 11 centros de ámbito nacional con un tiempo medio de experiencia en el uso de taurolidina en ese momento de 4,2 años. El estudio reveló que se emplea la taurolidina en la gran mayoría de centros nacionales con programa de rehabilitación intestinal, con cierta variabilidad, pero con elevada eficacia y seguridad referida por los profesionales participantes (11). Todos los autores coincidieron en la necesidad de disponer de una guía de manejo clínico consensuada y avalada por la sociedad que traduzca esta práctica clínica habitual. El presente documento está basado en la opinión de los participantes y pretende proporcionar unas recomendaciones generales sobre el uso de este sellado en pediatría.

INDICACIONES

El posicionamiento del Comité de Nutrición de la ESPGHAN sobre nutrición y rehabilitación intestinal en niños con intestino corto y las guías ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN de nutrición parenteral pediátrica (9,10) recomiendan el uso de taurolidina en la parenteral a largo plazo, sin especificar el momento de inicio.

Dado el impacto en la disminución de infección asociada a catéter y en la preservación de accesos vasculares, el grupo de trabajo de FI de la SEGHNP recomienda su empleo en la profilaxis primaria de la infección asociada a catéter venoso central en los pacientes que reciben nutrición parenteral en domicilio.

PRESENTACIONES COMERCIALES

Todas las soluciones de Taurolock™ contienen (ciclo)-taurolidina (1,35 %) y citrato (4 %). Se dispone de dos presentaciones que asocian citrato y heparina a distinta concentración (Taurolock™ Hep100 y Taurolock™ Hep500) y una con uroquinasa (Taurolock™ u25000). También se ha comercializado una solución sin citrato (Nutrilock™) (Tabla I).

Las guías ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN de 2018 de nutrición parenteral pediátrica no recomiendan el uso rutinario de heparina en el mantenimiento del catéter venoso central de uso diario dada la falta de beneficio demostrado, y solo consideran el lavado con suero salino fisiológico heparinizado en aquellos catéteres de uso intermitente (10). En nuestro medio, las presentaciones con las que disponemos de mayor experiencia de uso son Taurolock™, Taurolock™ Hep100 y Nutrilock™ sin que existan hasta la fecha estudios que comparen su eficacia y seguridad

Tabla I. Soluciones de taurolidina disponibles

Producto	Nutrilock™	Taurolock™	Taurolock™ Hep 100	Taurolock™ Hep 500	Taurolock™ u25000
Ampollas 3 ml	•	•	•		
Ampollas 5 ml		•		•	
Viales 10 ml		•		•	
Viales 5 ml					•

que nos permitan realizar una recomendación más específica en este momento. En catéteres de uso intermitente (p. ej., 1-2 veces a la semana) o con antecedente de obstrucción, puede ser recomendable el empleo de una presentación de taurolidina que asocie heparina.

En ausencia de ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de las distintas presentaciones comerciales, este Grupo de Trabajo recomienda elegir entre las soluciones de taurolidina disponibles, aquella que se considere más adecuada según la experiencia de cada centro y el volumen de sellado del catéter correspondiente.

ADMINISTRACIÓN Y CONSERVACIÓN

- Se recomienda su empleo a partir de un tiempo de ciclado mínimo de la nutrición parenteral de 4 horas.
- Tras desconectar la nutrición parenteral, purgar el dispositivo con 10 ml de suero salino fisiológico con técnica de presión positiva.
- Aspirar Taurolock™ del vial/ampolla usando una jeringuilla apropiada (Fig. 1A).
- Instilar lentamente el volumen correspondiente en el dispositivo (no más de 1 ml por segundo; en lactantes y niños menores de 2 años no más de 1 ml en 5 segundos) (Fig. 1B).
- La taurolidina puede permanecer en el dispositivo hasta el siguiente tratamiento, durante un máximo de 30 días según ficha técnica. Sin embargo, en catéteres que no se usan de forma habitual, algunos centros optan por recambios más frecuentes (una vez a la semana).

- Antes de iniciar el siguiente tratamiento debe extraerse y desecharlo, purgar el dispositivo con 10 ml de suero salino fisiológico y conectar la nutrición parenteral (Fig. 1C).
- Según ficha técnica, el vial una vez perforado debe utilizarse en un máximo de 48 horas. La ampolla (volumen de 3 y 5 ml) es monodosis. Es posible preparar jeringas precargadas para no desperdiciar el producto sobrante, aunque en la práctica habitual recogida por este Grupo de Trabajo se prefiere emplear una ampolla en cada sellado para disminuir el riesgo de contaminación.
- TauroLock™ debe almacenarse entre 15 y 30 °C. No refrigerar ni congelar.
- El volumen de sellado es variable según el tamaño y tipo de catéter, por lo que se recomienda consultar en la ficha técnica el volumen de cebado especificado por el fabricante para cada dispositivo concreto. La tabla II recoge un valor orientativo.

SITUACIONES ESPECIALES

En relación al catéter venoso central se describen varios tipos de complicaciones: relacionadas con la inserción, infecciosas y mecánicas (12). Entre ellas, destacamos en este documento la oclusión, dado que puede afectar a la técnica de sellado y es frecuente en pediatría. Esta se define como la obstrucción parcial o completa del catéter que limita o impide la posibilidad de extraer sangre o infundir a su través. Según recoge la ficha técnica, en algunos pacientes el uso de este sellado antiséptico puede ir acompañado de una mayor frecuencia de formación de trombos en el catéter o reservorio. Sin embargo, se ha reportado una

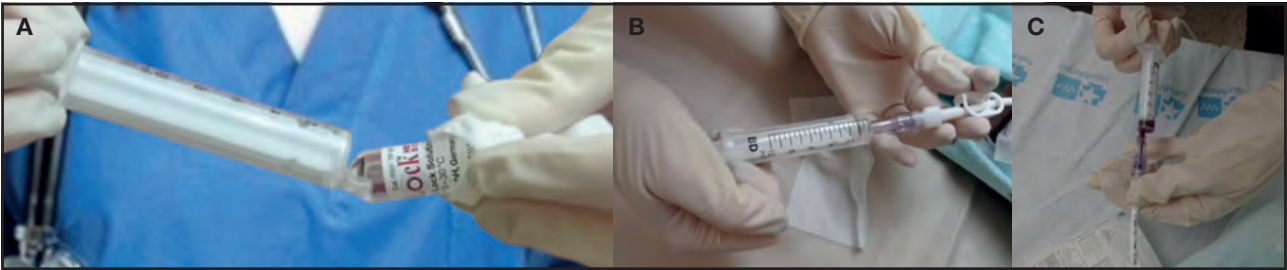


Figura 1. A. La taurolidina es cargada en una jeringuilla a partir del vial o la ampolla. B. El volumen es instilado lentamente en el catéter. C. El sellado es extraído y desechado antes de conectar la siguiente nutrición parenteral.

Tabla II. Volumen de sellado aproximado de los principales tipos de acceso vascular empleados en pediatría

Tipo catéter	Volumen de sellado
Tunelizado	0,3-1,5 ml
Central de inserción periférica (PICC)	0,5-1 ml
Port-a-Cath (PAC)	3 ml

tasa inferior de complicaciones mecánicas del dispositivo (rotura, oclusión y necesidad de reparación) respecto a la comunicada con otros sellados, como el de etanol (13).

En caso de incapacidad para aspirar (catéteres que no refluyen), este Grupo de Trabajo recomienda no interrumpir el uso de la taulolidina aunque no sea posible desecharla antes de conectar la nutrición parenteral. Es decir, está indicado continuar su uso, aunque suponga su infusión, ya que la taulolidina se degrada rápidamente sin efecto sistémico. Si el catéter no infunde se recomienda su repermeabilización mediante fibrinolíticos siguiendo el protocolo de cada centro.

Los autores no recomiendan el uso de taulolidina como tratamiento en monoterapia en caso de infección asociada a catéter, estando indicada su sustitución por sellados de antibióticos si se conoce el germen causal, seleccionados en función de su sensibilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Hasta la fecha, no se conocen efectos adversos en seres humanos debidos a las concentraciones de los ingredientes activos de las soluciones comercializadas de taulolidina cuando se usan siguiendo las indicaciones correspondientes. Ocasionalmente se han descrito en la literatura casos esporádicos de náuseas, vómitos, anorexia, dolor y sensación breve de mal sabor en relación a su uso (14). Ante un posible efecto adverso relacionado con el uso de taulolidina es importante descartar en primer lugar un problema relacionado con el acceso vascular (15).

CONTRAINDICACIONES

Taurolock™ está contraindicado en pacientes con alergia conocida al citrato o a la taulolidina o que tomen medicaciones con interacción adversa conocida a los mismos. Las presentaciones que contienen heparina están contraindicadas en caso de alergia o en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina o con elevado riesgo de hemorragia.

CONCLUSIONES Y ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Desde su comercialización, la taulolidina se está imponiendo como el principal sellado empleado en nuestro medio para

la prevención de la infección asociada a catéter venoso central, mostrándose como un tratamiento eficaz y seguro que ya recomiendan las sociedades científicas internacionales. Sin embargo, son necesarios más estudios que permitan establecer la presentación más adecuada (asociada o no a citrato y/o heparina). Dado el pequeño volumen de sellado de los catéteres empleados en pediatría sería recomendable disponer de presentaciones comerciales específicamente dirigidas a esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith RW, Pettini M, Gulden R, Wendel D. Central venous catheter safety in pediatric patients with intestinal failure. *Nutr Clin Pract* 2023;38(6):1273-81. DOI: 10.1002/ncp.11047
2. Pierik A, Martins DS, Casey L, Piper HG. Use of instructional videos to reduce central venous catheter complications in children with intestinal failure receiving home parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2021;36(4):872-76. DOI: 10.1002/ncp.10638
3. Wendel D, Mezzoff EA, Raghu VK, Kinberg S, Soden J, Avitzur Y, et al. Management of Central Venous Access in Children With Intestinal Failure: A Position Paper From the NASPGHAN Intestinal Rehabilitation Special Interest Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(3):474-86. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003036
4. Linder MM, Ott W, Wesch G. Die. Antibacterial therapy of purulent peritonitis: a prospective randomized study on the effects of antibiotics and tauralin, a new chemotherapeutic and antiendotoxic agent (author's transl). *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1980;67-71.
5. Germán Díaz M, Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, León Sanz M. Sellado con antibióticos o antisépticos en pacientes pediátricos con nutrición parenteral domiciliaria. Puesta al día. *Nutr Hosp* 2016;33:771-81. DOI: 10.20960/nh.369
6. Agarwal AK, Roy-Chaudhury P, Mounts P, Hurlburt E, Pfaffle A, Poggio EC. Taurolidine/Heparin Lock Solution and Catheter-Related Bloodstream Infection in Hemodialysis: A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(11):1446-55. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000278
7. Sun Y, Wan G, Liang L. Taurolidine lock solution for catheter-related bloodstream infections in pediatric patients: A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0231110. DOI: 10.1371/journal.pone.0231110
8. Vernon-Roberts A, Lopez RN, Frampton CM, Day AS. Meta-analysis of the efficacy of taurolidine in reducing catheter-related bloodstream infections for patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46(7):1535-52. DOI: 10.1002/jpen.2363
9. Norsa L, Goulet O, Alberti D, DeKooning B, Domellöf M, Haiden N, et al. Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children With Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;77(2):281-97. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003849
10. Kolaček S, Puntis JWL, Hojsak I; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr* 2018;37(6 Pt B):2379-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.952
11. Núñez-Ramos R, Germán Díaz M, Moreno Villares JM, Polo Miguel B, Salazar Quero JC, Cabello Ruiz V, et al. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, 2020.
12. Pedrón Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martínez R, Gómez López L, Gomis Muñoz P, Irastorza Terradillos I, et al. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2017;34:745-58. DOI: 10.20960/nh.1116
13. Strauss J, Boctor DL, Silverman JA, Casey L. Mechanical Complications in Central Lines Using Taurolidine Versus Ethanol Lock Therapy in Children With Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74(6):776-81. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003434
14. Lambe C, Poisson C, Talbot C, Goulet O. Strategies to Reduce Catheter-Related Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Home Parenteral Nutrition: The Efficacy of Taurolidine-Citrate Prophylactic-Locking. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42(6):1017-25. DOI: 10.1002/jpen.1043
15. Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN, Köhl JS, Ebell W, Degenhardt P, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect* 2012;80(4):304-9. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.01.003



Artículo Especial

Componentes bioactivos del grano integral y su efecto en la salud

Bioactive components of whole grain and their effect on health

Luis Valladares, Fernando Vio

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile

Resumen

Las enfermedades no transmisibles representan una carga sanitaria mundial con una prevalencia cada vez mayor. Para prevenir o mejorar este tipo de enfermedades se han sugerido estrategias dietéticas basadas en alimentos saludables. Los cereales son los alimentos más consumidos en todo el mundo y se han descrito efectos preventivos de los cereales integrales sobre la salud. El germen y el salvado de los cereales son abundantes en compuestos bioactivos, incluidos fitoquímicos, vitaminas, minerales y fibras, y estos compuestos son eficaces para prevenir y mejorar las enfermedades no transmisibles. En esta revisión se analiza el contenido y distribución de los componentes primarios de los cereales integrales (trigo, cebada, avena, arroz y trigo negro) y sus fracciones, centrándose en los mecanismos por los que los ácidos fenólicos y la fibra dietética contribuyen a disminuir el riesgo de padecer enfermedades metabólicas, cardiovasculares y cáncer. Existen pruebas claras de los amplios efectos celulares y fisiológicos de los compuestos bioactivos de los granos enteros, que respaldan el valor saludable de una dieta rica en cereales integrales.

Palabras clave:

Grano integral. Fibra dietética. Ácidos fenólicos. Dieta saludable. Enfermedades crónicas no transmisibles.

Abstract

Non-communicable diseases represent a global health burden with increasing prevalence. To prevent or improve this type of diseases, dietary strategies based on healthy foods have been suggested. Cereals are the most consumed foods in the world and preventive effects of whole grains on health have been described. The germ and bran of cereals are abundant in bioactive compounds, including phytochemicals, vitamins, minerals and fibers, and these compounds are effective in preventing and improving non-communicable diseases. This review analyzes the content and distribution of the primary components of whole grains (wheat, barley, oats, rice and black wheat) and their fractions, focusing on the mechanisms by which phenolic acids and dietary fiber contribute to reducing the risk of metabolic and cardiovascular diseases and cancer. There is clear evidence of the broad cellular and physiological effects of bioactive compounds in whole grains, supporting the health value of a diet rich in whole grains.

Keywords:

Whole grain. Dietary fiber. Phenolic acids. Healthy diet. Chronic non-communicable diseases.

Recibido: 06/10/2023 • Aceptado: 29/12/2023

Conflicto de interés: los autores no declaran conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber empleado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Valladares L, Vio F. Componentes bioactivos del grano integral y su efecto en la salud. Nutr Hosp 2024;41(3):706-711

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04986>

Correspondencia:

Fernando Vio. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. El Líbano, 5524. Macul. Santiago de Chile, Chile
e-mails: fvio@inta.uchile.cl

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son reconocidas como un problema mundial de la salud y constituyen las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Según informes de la OMS, en la actualidad las ECNT representan cerca del 74 % de las defunciones anuales, donde el grupo de las enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer y diabetes representan más del 95 % de todas las muertes por ENT (1). Por otro lado, la aparición de COVID-19 afectó a las ECNT de diversas maneras. En un reciente estudio (2), se señala que los mecanismos del impacto de COVID-19 sobre las ECNT pueden ser tanto directos como indirectos. Los mecanismos directos incluyen lesiones vasculares y miocárdicas, así como también daños en el páncreas que incidirán en el aumento de los casos de diabetes. Los efectos indirectos de la pandemia en las ECNT incluyen el retraso en la presentación de enfermedades agudas, incluido el riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas y el impacto del distanciamiento social y las políticas de cuarentena en la socialización, la salud mental, la actividad física y las repercusiones sanitarias derivadas de la inactividad y falta de acondicionamiento físico (2,3).

Dadas las evidencias científicas contrastables, la dieta contribuye de manera relevante a la salud humana. El sistema alimentario mundial, sin embargo, debe estar inserto en un desarrollo sostenible "que garantice la salud alimentaria y la nutrición para todos, de manera que no involucren las bases económicas, sociales y ambientales para las futuras generaciones" (4). Por lo general, una dieta saludable incluye cereales integrales, frutas, hortalizas, pescado, mariscos, frutos secos y productos lácteos bajos en grasa (5). Por el contrario, un patrón alimentario poco saludable se caracteriza por el consumo de carnes rojas y procesadas, alimentos y bebidas azucarados, patatas fritas y productos lácteos ricos en grasa, que presentan un riesgo importante de ECNT (6).

Un bajo consumo de granos integrales se ha identificado como el principal factor de riesgo de ECNT en la mayoría de las regiones de la OMS (1). Los estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta de cereales integrales se asocia a la reducción del riesgo de obesidad (7), enfermedades cardiovasculares (ECV) (8), diabetes de tipo 2 (9), cáncer (10) y otras enfermedades crónicas (11). Los granos han tenido un gran impacto en la historia de la nutrición del ser humano, donde su almacenamiento y consumo comenzó regularmente hasta hace unos 20.000 años. El grano integral, sin embargo, como parte de la dieta humana se inició hace 11.000 años con el advenimiento de la agricultura (12). El propósito de esta revisión ha sido examinar la investigación de los componentes químicos y fitoquímicos de los cereales integrales y granos refinados, centrados en los ácidos fenólicos y la fibra, que permiten sustentar la hipótesis de que una dieta rica en granos enteros constituye una dieta saludable con menor riesgo de enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes de tipo 2) - cáncer y ECV.

ESTRUCTURA DEL GRANO ENTERO

Los granos de cereales de mayor cultivo mundial son maíz, trigo, arroz, cebada, sorgo y avena (13). Todo grano está formado por tres fracciones: salvado, germen y endospermo. El salvado corresponde a la capa externa y contiene proteínas, fibras, vitaminas del grupo B, minerales, antioxidantes y fitoquímicos, especialmente ácidos fenólicos. El germen incluye al embrión de la planta, tiene lípidos, vitamina E, vitaminas del grupo B, fitoquímicos y antioxidantes. El endospermo, que corresponde a la fracción interior, abarca hidratos de carbono del tipo almidón, proteínas y una menor cantidad de vitaminas del grupo B y minerales (14).

¿Qué se entiende exactamente por grano integral? Diversas instituciones en los países tienen criterios diferentes sobre los granos que pueden considerarse integrales. Sin embargo, dados los objetivos de esta revisión, solo nos referiremos a la definición de grano integral como ingrediente alimenticio según la Asociación Americana de Granos y Cereales de EE. UU. (15), que dice: "Los granos integrales consistirán en el grano intacto, molido, agrietado, desmenuzado o procesado de otro modo, tras la eliminación de las partes no comestibles, como la cáscara y la cascarilla. Todos los componentes anatómicos, incluidos el endospermo, el germen y el salvado, deben estar presentes en las mismas proporciones relativas que en el grano intacto". Sin embargo, la mayoría de los cereales que se comercializan actualmente son refinados y, por lo tanto, carecen de una o varias partes del grano integral (16). Así, en los procedimientos tradicionales de trigo refinado, el salvado y el germen se separan del endospermo amiláceo, generando finalmente una harina blanca y fina. Aunque este procedimiento ha generado un producto de mejor presentación, desde el punto de vista nutricional, como veremos más adelante, el endospermo amiláceo no es un producto de buena calidad nutricional.

Los compuestos químicos de mayor relevancia biológica de los cereales integrales son los ácidos fenólicos y las fibras dietéticas, como los β -glucanos, que incluyen lignanos, ácido fítico, inositoles y betaína (17).

COMPUESTOS FENÓLICOS

Los ácidos fenólicos pueden derivarse del ácido benzoico o del ácido cinámico (18). Estos compuestos están presentes en diversos vegetales de consumo, pero son especialmente abundantes en las fracciones del salvado y germinal de los cereales. Los ácidos fenólicos pueden estar en los granos en forma libre, conjugada-soluble o unida-insoluble, donde la forma unida puede llegar a representar casi el 95 % del total de los ácidos fenólicos (19).

Los ácidos fenólicos se clasifican como ácidos hidroxibenzoicos y ácidos hidroxicinámicos (20). En los granos, los ácidos más relevantes son el gálico, vanílico, siringico y protocatechuico, derivados del ácido hidroxibenzoico, mientras que los ácidos ferúlico, p-cumárico, cafeico y sinápico provienen del ácido hi-

droxicinámico (21). Todos los ácidos fenólicos mencionados previamente se han analizado en granos integrales de trigo, arroz, maíz, avena, cebada y trigo negro, pero con una gran variabilidad en su contenido. En los ácidos hidroxycinámicos, el ácido ferúlico tiene la más alta prevalencia en todos los granos, con excepción del trigo negro (22). El contenido promedio de ácido ferúlico en estos granos fluctúa entre 38,9 (4,4-122,8) µg/g de peso seco y 869,2 (265,5-1387,0) µg/g de peso seco, siendo el más alto el del maíz y el más bajo el del trigo negro. De los ácidos hidroxibenzoicos, el de mayor presencia fue el ácido gálico, que igualmente presenta una gran variabilidad de contenido (23). La concentración promedio de ácido gálico fluctúa entre 38,8 (26,0-71,2) µg/g de peso seco y 121,5 (1,7-241,2) µg/g de peso seco, donde el valor más bajo fue el del trigo negro y el más alto el de la avena.

Es relevante señalar que la avena, el maíz, el trigo, el arroz y el trigo negro están en orden descendente si se considera la suma de la concentración de los ocho ácidos fenólicos reseñados.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS FENÓLICOS

La biodisponibilidad de los ácidos fenólicos de los granos integrales es fundamental para comprender las actividades biológicas de estos compuestos, ya que las formas unidas representan aproximadamente el 95 % del contenido total de ácidos fenólicos (23). Los ácidos fenólicos de los cereales integrales pueden presentar diversas actividades biológicas actuando como antioxidantes, anticancerígenos, antiinflamatorios y antimutagénicos (24).

La propiedad más estudiada de los compuestos fenólicos de los granos integrales es su actividad antioxidante. Estos compuestos pueden actuar como antioxidantes directos. Sin embargo, también presentan actividad antioxidante indirecta al inducir enzimas protectoras endógenas y ejercer efectos regulatorios positivos en las vías de señalización (25). Los ácidos fenólicos actúan como antioxidantes debido a la reactividad de la fracción fenólica. Aunque se conocen varios mecanismos para la actividad antioxidante, se estima que la forma principal es la eliminación de radicales mediante la donación de átomos de hidrógeno (26). Los sustituyentes en el anillo aromático de los ácidos fenólicos afectan a la estabilidad de la estructura y, en consecuencia, se modifica la capacidad de eliminación de radicales. Por lo tanto, es diferente la actividad antioxidante de los ácidos fenólicos libres, esterificados y glicosilados (27).

FIBRAS ALIMENTARIAS

Las fibras alimentarias se definen como “hidratos de carbono, con un grado de polimerización igual o superior a 3, que se encuentran de forma natural en alimentos de origen vegetal y que no son digeridos ni absorbidos por el intestino delgado” (28). La fibra dietética, según su solubilidad en agua, se puede

clasificar en fibra dietética insoluble (FDI) y fibra dietética soluble (FDS) (29). Las FDI incluyen la celulosa, la hemicelulosa insoluble en agua y la lignina, y están presentes principalmente en los cereales, frutas y verduras como componentes estructurales de la pared celular (30). Las FDS incluyen diversos polisacáridos y oligosacáridos no celulósicos, como son las pectinas, los β-glucanos y las gomas hidrosolubles (31). La cantidad y la composición de la fibra dietética pueden diferir dependiendo de la fuente de origen.

TRIGO

El contenido de fibra dietética total (FDT), tanto de la FDI como de la FDS en el trigo fluctúa entre el 9 y el 20 % (en peso seco) (32). Las paredes celulares del endospermo amiláceo del trigo están formadas por dos tipos principales de componentes de fibra dietética, arabinoxilanos (AX) y β-glucanos. En los granos de trigo, los β-glucanos representan aproximadamente el 20 % y el AX el 70 % del contenido total de fibra alimentaria (33).

AVENA Y CEBADA

Como se ha señalado anteriormente, la avena y la cebada son excelentes fuentes de FDI y FDS, así como de otros compuestos bioactivos. La fracción FDI se encuentra mayoritariamente en el salvado del cereal, mientras que las fracciones FDS, mayoritariamente el β-glucano, se encuentran en las paredes celulares del endospermo. En cambio, la fracción de fibra dietética insoluble —celulosa, AX y lignina— se encuentran principalmente en el salvado del cereal (34). Considerando una base de materia seca, el contenido de FDT de la cebada varía del 10 al 28 % (35) y en la avena fluctúa entre el 10 y el 38 % (36). Los granos de avena y cebada se caracterizan por tener como polisacáridos primarios β-glucanos y, en concentraciones significativamente menores, AX. Es importante señalar que, en la cebada, los β-glucanos están distribuidos uniformemente en el endospermo pero, en la avena, los β-glucanos están concentrados en las capas externas del endospermo (37). El grano integral de la cebada posee la misma la cantidad de β-glucanos que la avena. Por otro lado, las variedades de cebada con bajo contenido de amilosa pueden proporcionar hasta 4 veces más β-glucano que la avena (38).

CENTENO

El contenido de fibra dietética del centeno, de entre el 14 y el 21 %, es superior al del trigo (39). El AX, la celulosa, el fructano y el β-glucano son los tipos de fibra alimentaria dominantes en el centeno, siendo el AX el principal componente de la fibra alimentaria presente en las paredes celulares del endospermo (40). Aunque tanto el centeno como el trigo contienen AX, el contenido y la solubilidad del AX del centeno es mayor en comparación con el AX que se encuentra en el trigo (41). El nivel de fibra dietética

presente en el centeno varía en función de su localización dentro del grano. El endospermo interno contiene menos fibra dietética (12 %), mientras que el endospermo externo y la fracción de salvado contienen alrededor de un 22 % y 38 % de fibra dietética, respectivamente (42). Los niveles más altos de fibra dietética que se encuentran en las capas externas del grano de centeno son otro ejemplo de la importancia de consumir cereales integrales.

ARROZ

El nivel de FDT del arroz varía entre el 2,7 y el 9,9 %. Esta amplia gama de niveles de fibra alimentaria se debe en parte a las diferencias entre las variedades de arroz (43). El arroz integral tiene un mayor contenido de fibra dietética que el observado en el arroz blanco, en el cual las capas externas del grano se han eliminado en el proceso de refinamiento. En el grano de arroz, las fibras dietéticas, al igual que en los otros cereales, se distribuyen principalmente en la cáscara y el salvado. La fracción FDI del arroz está compuesta principalmente por celulosa y hemicelulosa, mientras que la FDS está formada por arabinoxilanos y β -glucanos (44). El contenido de FDT en el grano de arroz negro es del 7 al 11,9 %, inferior a la fibra dietética del grano integral de trigo, cebada y avena. En el trigo negro, aproximadamente el 70 % de la fibra es insoluble en agua. Por otro lado, la pectina, el arabinolactano y el xiloglucano son las fibras solubles en agua comunes en el grano de arroz negro (45).

Resumiendo, la avena contiene los niveles más altos de fibra dietética, del 10 al 38 %, mientras que el arroz contiene el nivel más bajo (2 a 5 %) de fibra alimentaria entre los cereales. En los otros granos integrales, los rangos de valores son muy variables y el orden decreciente de cantidad de fibra dietética es: avena, cebada, centeno, trigo, maíz, trigo negro y arroz.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS FIBRAS ALIMENTARIAS

Aunque la solubilidad de las fibras de los granos en sí misma es una característica esencial de las respuestas fisiológicas que genera, la fermentación y la viscosidad pueden desempeñar un papel más pronunciado en los beneficios de los granos integrales para la salud humana (46). La fibra dietética hidrosoluble, que incluye pectina, mucílagos, gomas, fructano, β -glucano y algunos almidones resistentes, se fermenta en el colon, lo que afecta a la absorción de nutrientes en el intestino delgado. Por el contrario, la fibra dietética insoluble, que incluye principalmente lignina, celulosa y hemicelulosa, contribuye a un vaciado gástrico rápido y solo puede fermentarse de forma limitada en el colon, lo que favorece la regularidad digestiva (47).

Como el organismo humano es incapaz de absorber y metabolizar la fibra dietética soluble, no provoca un aumento pronunciado de glucosa en sangre, como pueden hacerlo otros carbohidratos (48). La fibra dietética soluble al interactuar con

el agua forma un gel. Como resultado de esta solución viscosa, se retardan el paso de los alimentos por el tracto digestivo y la absorción de glucosa. La absorción gradual de la glucosa ingerida puede regular en mejor forma la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa, prevenir la hipoglicemia postprandial tardía, adecuar las fluctuaciones de glucosa circulante y aumentar la sensibilidad tisular a la insulina (49). Las velocidades de vaciado gástrico y la absorción intestinal de la glucosa desempeñan un papel decisivo en la magnitud de la hiperglicemia postprandial y la hiperinsulinemia (50). La gradualidad de la glucosa que llega al intestino delgado y la absorción lenta de la glucosa ingerida repercuten en una mejor regulación de la insulina circulante y del metabolismo de la glucosa, lo que conduce a una mayor sensibilidad a la insulina por los tejidos periféricos (51). De igual manera, se estima que la fibra dietética de grano integral reduce el índice glicémico de los productos que contienen hidratos de carbono (52). También se ha demostrado que reduce el colesterol (53) y la presión arterial (54), importantes factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (Tabla I).

En los últimos años, diversos estudios señalan que otros mecanismos relacionados con la fibra dietaria pueden estar asociados al impacto del consumo de granos integrales en la salud humana (55). Uno de los mecanismos propuestos es la fermentación de las fibras por la microbiota colónica (56). La fibra alimentaria nutre a la microbiota colónica, que es muy activa metabólicamente. Cuando reciben suficiente fibra, la microbiota cataliza la fermentación sacarolítica y produce, entre diversos compuestos bioactivos, ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato (57). Estos metabolitos favorecen la fisiología de las mucosas y reducen la inflamación, y desempeñan un papel en la modulación del metabolismo de glucosa y lípidos (58). El butirato es la principal fuente de energía de los colonocitos, las células epiteliales del colon (59). El butirato también es inmunomodulador y antiinflamatorio. Estimula la activación de las células T regulatorias (Treg) y ejerce una regulación epigenética de la respuesta (60,61). Además, el butirato desempeña un papel importante en la defensa de la mucosa al estimular la producción de moco y la formación de uniones estrechas en las células del epitelio (62). En conjunto, estas acciones estimuladas por la producción de butirato son anticancerígenas.

Esta revisión narrativa se ha centrado principalmente en las pruebas científicas que demuestran la acción de los principales fitoquímicos de los granos integrales y que dan sustento a la hipótesis de que la ingesta regular de cereales enteros puede impactar positivamente en la salud humana.

CONCLUSIÓN

Los estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta de granos integrales se asocia a un menor riesgo de ECNT. Además de su contenido en diversos nutrientes, los granos de los cereales integrales son también abundantes en otros compuestos, incluidos los ácidos fenólicos y las fibras, que se han relacionado con la reducción del riesgo de obesidad, ECV, diabetes de tipo 2 y cáncer.

Tabla I. Posibles mecanismos para explicar el efecto de la ingesta de granos enteros en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles

Enfermedad	Mediador	Mecanismo	Referencia
Obesidad	Fibra total	Tiempo de vaciado gástrico	47
	β-glucano	Absorción de nutrientes	49
DT2	Fibra total	Mejor cinética de glucosa	50
	Fibra total	Secreción de insulina	52
	β-glucano	Menor resistencia periférica a insulina	51
CV	β-glucano	Presión arterial	54
	β-glucano	Colesterol: total, LDL	53
	Ácidos fenólicos	Antioxidante	25
Cáncer CR	Fibra total	Microbiota de colon	56
	Fibra total	Producción de butirato	57
	Ácidos fenólicos	Antioxidante	25

DT2: diabetes de tipo 2; CV: cardiovascular; Cáncer CR: cáncer colorrectal.

La mayoría de los componentes asociados a la salud se concentran en el salvado y el germen, que se eliminan durante el proceso de refinado del grano.

Las evidencias de la bioactividad de los compuestos de los granos son concluyentes por la alta potencialidad antioxidante de los ácidos fenólicos y, por un lado, la capacidad de la fibra soluble para aumentar la viscosidad del contenido intestinal y, por otro, la interrelación que se establece entre la fibra dietaria y la microbiótica del colon.

En general, aunque la bioactividad de los fitoquímicos y de la fibra dietaria de los granos integrales está clara, en el futuro será crucial comprender los mecanismos biológicos subyacentes que rigen sus actividades en la protección frente a las ECNT.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Non-communicable diseases WHO [Acceso 1 septiembre 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

2. Gordon Patti K, Kohli P. COVID's Impact on Non-communicable Diseases: What We Do Not Know May Hurt Us. *Curr Cardiol Rep* 2022;24:829-37. DOI: 10.1007/s11886-022-01704-6

3. Xie Y, XuE, Bowe B. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:583-90. DOI: 10.1038/s41591-022-01689

4. Fanzo J, Rudie C, Sigman I, Grinspoon S, Benton TG, Brown ME, et al. Sustainable food systems and nutrition in the 21st century: a report from the 22nd annual Harvard Nutrition Obesity Symposium. *Am J Clin Nutr* 2022;115:18-33. DOI: 10.1093/ajcn/nqab315

5. World Health Organization. WHO. Healthy diet [Acceso 1 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>

6. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:334. DOI: 10.3390/nu12020334

7. Kissonck K, Warensjö Lemming E, Axelsson C, Neale E, Beck E. Defining whole-grain foods – does it change estimations of intakes and associations with

CVD risk factors: An Australian and Swedish perspective. *British Journal of Nutrition* 2021;126:1725-36. DOI: 10.1017/S0007114521000453

8. Hu Y, Willett WC, Manson JAE. Intake of whole grain foods and risk of coronary heart disease in US men and women. *BMC Med* 2022;20:192. DOI: 10.1186/s12916-022-02396

9. Ghanbari-Gohari F, Mousavi SM, Esmailzadeh A. Consumption of whole grains and risk of type 2 diabetes: A comprehensive systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Food Sci Nutr* 2022;10:1950-60. DOI: 10.1002/fsn3.2811

10. Gaesser GA. Whole Grains, Refined Grains, and Cancer Risk: A Systematic Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Nutrients* 2020;12:3756. DOI: 10.3390/nu12123756

11. Dorosti M, Jafary Heidarloo A, Bakhshimoghaddam F, Alizadeh M. Whole-grain consumption and its effects on hepatic steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2020;123:328-36. DOI: 10.1017/S0007114519002769

12. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutr Res Rev* 2004;17:99-110. DOI: 10.1079/NRR200374

13. Poutanen KS, Karlund AO, Gomez-Gallego CD, Johansson DO, Scheers NM, Marklinder IM, et al. Grains – a major source of sustainable protein for health. *Nutr Rev* 2022;80:1648-63. DOI: 10.1093/nutrit/nuab084

14. Prasadi NVP, Joye IJ. Dietary Fibre from Whole Grains and Their Benefits on Metabolic Health. *Nutrients* 2020;12:3045. DOI: 10.3390/nu12103045

15. van der Kamp JW, Jones JM, Miller KB, Ross AB, Seal CJ, Tan B, et al. Consensus, Global Definitions of Whole Grain as a Food Ingredient and of Whole-Grain Foods Presented on Behalf of the Whole Grain Initiative. *Nutrients* 2022;14:138. DOI: 10.3390/nu14010138

16. He M, van Dam RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010;121:2162-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907360

17. Kim K, Tsao R, Yang R, Cui S. Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chem* 2005;95:466-73. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.01.032

18. Adom KK, Liu RH. Antioxidant activity of grains. *J Agric Food Chem* 2002;50:6182-87. DOI: 10.1021/jf0205099

19. El-Seedi HR, El-Said AMA, Khalifa SAM, Göransson U, Bohlin L, Borg-Karlson AK, et al. Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. *J Agric Food Chem* 2012;60:10877-95. DOI: 10.1021/jf301807g

20. Zhao Z, Moghadasian MH. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: a review. *Food Chem* 2008;109:691-702. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.02.039
21. Ragaei S, Seetharaman K, Abdel-Aal ESM. The impact of milling and thermal processing on phenolic compounds in cereal grains. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:837-49. DOI: 10.1080/10408398.2011.610906
22. Khan J, Khan MZ, Ma Y, Meng Y, Mushtaq A, Shen Q, et al. Overview of the Composition of Whole Grains' Phenolic Acids and Dietary Fibre and Their Effect on Chronic Non-Communicable Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3042. DOI: 10.3390/ijerph19053042
23. Călinoiu LF, Vodnar DC. Whole Grains and Phenolic Acids: A Review on Bioactivity, Functionality, Health Benefits and Bioavailability. *Nutrients* 2018;10:1615. DOI: 10.3390/nu10111615
24. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21:363-83. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3
25. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J Food Biochem* 2020;44:e13394. DOI: 10.1111/jfbc.13394
26. Wang R, Li M, Brennan MA, Dhital S, Kulasiri D, Brennan CS, Guo B. Complexation of starch and phenolic compounds during food processing and impacts on the release of phenolic compounds. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2023;22:3185-211. DOI: 10.1111/1541-4337.13180
27. Health Canada. List of Dietary Fibres Reviewed and Accepted by Health Canada's Food Directorate—Canada.ca [Acceso 12 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/food-nutrition/list-reviewed-accepted-dietary-fibres.html>
28. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT. Dietary fibre in foods: A review. *J. Food Sci Technol* 2012;49:255-66. DOI: 10.1007/s13197-011-0365-5
29. Li YO, Komarek AR. Dietary fibre basics: Health, nutrition, analysis, and applications. *Food Qual Saf* 2017;1:47-59. DOI: 10.1093/fqsaf/fyx007
30. Dai FJ, Chau CF. Classification and regulatory perspectives of dietary fiber. *J Food Drug Anal* 2017;25:37-42. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.09.006
31. Gartaula G, Dhital S, Netzel G, Flanagan BM, Yakubov GE, Beahan CT, et al. Quantitative structural organisation model for wheat endosperm cell walls: Cellulose as an important constituent. *Carbohydr Polym* 2018;196:199-208. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.05.041
32. Prasadi NPV, Joye IJ. Dietary Fibre from Whole Grains and Their Benefits on Metabolic Health. *Nutrients* 2020;10:3045. DOI: 10.3390/nu12103045
33. Andersson AAM, Lampi AM, Nyström L, Piironen V, Li L, Ward JL, et al. Phytochemical and dietary fiber components in barley varieties in the HEALTH-GRAIN diversity screen. *J Agric Food Chem* 2008;56:9767-76. DOI: 10.1021/jf802037f
34. Messina MC, Candigliota T, De Arcangelis E, Marconi E. Arabinoxylans and β -glucans assessment in cereals. *Ital J Food Sci* 2017;29:112-22. DOI: 10.14674/1120-1770/jifs.v573
35. Sterna V, Zute S, Jansone I, Kantane I. Chemical composition of covered and naked spring barley varieties and their potential for food production. *Polish J Food Nutr Sci* 2017;67:151-8. DOI: 10.1515/pjfn-2016-0019
36. Vasanthan T, Temelli F. Grain fractionation technologies for cereal beta-glucan concentration. *Food Res Int* 2008;41:876-81. DOI: 10.1016/j.foodres.2008.07.022
37. Newman CW, Newman RK, Fastrought CE. Barley. En: *Whole Grains and Their Bioactives: Composition and Health*; Johnson, J., Wallace, T., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA; 2019. pp. 135-67.
38. Vitaglione P, Napolitano A, Fogliano V. Cereal dietary fibre: A natural functional ingredient to deliver phenolic compounds into the gut. *Trends Food Sci Technol* 2008;19:451-63. DOI: 10.1016/j.tifs.2008.02.005
39. Andersson R, Fransson G, Tietjen M, Åman P. Content and molecular-weight distribution of dietary fiber components in whole-grain rye flour and bread. *J Agric Food Chem* 2009;57:2004-8. DOI: 10.1021/jf801280f
40. Ciudad-Mulero M, Fernández-Ruiz V, Matalana-González MC, Morales P. Dietary fiber sources and human benefits: The case study of cereal and pseudocereals. *Adv Food Nutr Res* 2019;90:83-134. DOI: 10.1016/bs.afnr.2019.02.002
41. Rakha A, Åman P, Andersson R. Characterisation of dietary fibre components in rye products. *Food Chem* 2010;119:859-67. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.09.090
42. Prasad VSS, Hymavathi A, Babu VR, Longvah T. Nutritional composition in relation to glycemic potential of popular Indian rice varieties. *Food Chem* 2018;238:29-34. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.03.138
43. Fernando B. Rice as a source of fibre. *J Rice Res* 2013;1:1-4. DOI: 10.4172/jrr.1000e101
44. Lzydorczyk MS, McMillan T, Bazin S, Kletke J, Dushnicky L, Dexter J. Canadian buckwheat. A unique, useful and under-utilized crop. *Can J Plant Sci* 2013;94:509-24. DOI: 10.4141/cjps2013-075
45. Williams BA, Mikkelsen D, Flanagan BM, Gidley MJ. "Dietary fibre": Moving beyond the "soluble/insoluble" classification for monogastric nutrition, with an emphasis on humans and pigs. *J Anim Sci Biotechnol* 2019;10:45. DOI: 10.1186/s40104-019-0350-9
46. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2019;11:1155. DOI: 10.3390/nu11051155
47. Stephen AM, Champ MM, Cloran SJ, Fleith M, van Lieshout L, Mejbourn H, et al. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev* 2017;30:149-90. DOI: 10.1017/S095442241700004X
48. Gemen R, Vries JF, Slavin JL. Relationship between molecular structure of cereal dietary fiber and health effects: Focus on glucose/insulin response and gut health. *Nutr Rev* 2011;69:22-33. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00357.x
49. Ray TK, Mansell KM, Knight LC, Malmud LS, Owen OE, Boden G. Long-term effects of dietary fiber on glucose tolerance and gastric emptying in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1983;37:376-81. DOI: 10.1093/ajcn/37.3.376
50. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients* 2021;13:159. DOI: 10.3390/nu13010159
51. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr* 2018;148:7-12. DOI: 10.1093/jn/nxx008
52. Papakonstantinou E, Oikonomou C, Nychas G, Dimitriadis GD. Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. *Nutrients* 2022;14:823. DOI: 10.3390/nu14040823
53. Henrion M, Francey C, Lê KA, Lamothe L. Cereal B-Glucans: The Impact of Processing and How It Affects Physiological Responses. *Nutrients* 2019;11(8):1729. DOI: 10.3390/nu11081729
54. Tighe P, Duthie G, Vaughan N, Brittenden J, Simpson WG, Duthie S, et al. Effect of increased consumption of whole-grain foods on blood pressure and other cardiovascular risk markers in healthy middle-aged persons: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:733-40. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29417
55. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc* 2015;74:13-22. DOI: 10.1017/S0029665114001463
56. Jefferson A, Adolphus K. The Effects of Increasing Intake of Intact Wheat Fibre or Wheat Bran on Gut Microbiota Diversity: a Systematic Review. *Frontiers in Nutrition* 2019;6:33. DOI: 10.3389/fnut.2019.00033
57. Vetrani C, Costabile G, Luongo D, Naviglio D, Rivelles AA, Riccardi G, et al. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition* 2016;32:217-21. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.006
58. Nilsson AC, Ostman E, Preston T, Björck I. Effects of GI vs content of cereal fibre of the evening meal on glucose tolerance at a subsequent standardized breakfast. *EJCN* 2008;62:712-20. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602784
59. Kespohl M, Vachharajani N, Luu M, Harb H, Pautz S, Wolff S, et al. The Microbial Metabolite Butyrate Induces Expression of Th1-Associated Factors in CD4+ T Cells. *Front Immunol* 2017;8:1036. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01036
60. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr* 2019;10(suppl_1):S17-S30. DOI: 10.1093/advances/nmy078
61. Salvi PS, Cowles RA. Butyrate and the Intestinal Epithelium: Modulation of Proliferation and Inflammation in Homeostasis and Disease. *Cells* 2021;10:7:1775. DOI: 10.3390/cells10071775
62. Tabat MW, Marques TM, Markgren M, Löfvendahl L, Brummer RJ, Wall R. Acute Effects of Butyrate on Induced Hyperpermeability and Tight Junction Protein Expression in Human Colonic Tissues. *Biomolecules* 2020;10:766. DOI: 10.3390/biom10050766



Caso Clínico del Congreso anual SENPE

Tratamiento médico nutricional en la esclerosis lateral amiotrófica: ¿actuamos o reaccionamos? Un caso clínico y revisión multidisciplinar

Medical nutrition therapy in amyotrophic lateral sclerosis — Do we act or react? A case report and multidisciplinary review

Juan J. López-Gómez^{1,2}, Carmina Díaz-Martín³, Trinidad Castillo-García⁴, Angélica Larrad-Sainz^{5,6}, Rosa M. Gastaldo-Simeón⁷, Santiago Juarros-Martínez⁸, Larraitz Leunda-Eizmendi⁹, Miguel Civera-Andrés¹⁰, Pilar Matía-Martín⁵

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ²Centro de Investigación Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid. Valladolid. ³Servicio de Neurología. Hospital General Dr. Balmis. Alicante. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Dr. Balmis. Alicante. ⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdiSSC). Madrid. ⁷Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Manacor. Manacor, Islas Baleares. ⁸Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ⁹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián. ¹⁰Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Resumen

Introducción: la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa cuya prevalencia en la actualidad está entre 3 y 6 casos/100.000. La desnutrición está íntimamente relacionada con el pronóstico en el paciente con ELA. Las implicaciones de esta enfermedad hacen que se deba recomendar al paciente la asistencia en una unidad multidisciplinar.

Caso clínico: el caso presentado muestra la evolución de una paciente con esclerosis lateral amiotrófica desde el diagnóstico. Tras la valoración por parte de Neurología, se remitió a la paciente a los distintos servicios de seguimiento (Endocrinología, Rehabilitación, Neumología). No se observó deterioro nutricional al diagnóstico; no obstante, la ingesta se encontraba por debajo de los requerimientos. En la progresión de la enfermedad se observó un deterioro de la masa muscular con estabilidad ponderal y de la masa grasa, pero la paciente desarrolló disfagia, síntoma típico de la enfermedad. El planteamiento de medidas "agresivas" para controlar el estado nutricional, como la gastrostomía, fue rechazado al inicio, pero hubo que realizarlas tras la progresión de la disfagia y la desnutrición asociada. Esta situación de deterioro morfofuncional y el desarrollo de complicaciones plantearon la participación de distintos profesionales sanitarios en su control.

Discusión: el manejo de la ELA de manera multidisciplinar permite mejorar la evolución de la enfermedad y la calidad de vida del paciente y sus familiares. El seguimiento se basa en el ajuste y el manejo de las complicaciones, en mantener una adecuada comunicación con el paciente y sus familiares, y en tomar de manera conjunta las decisiones sobre su patología.

Palabras clave:

Esclerosis lateral amiotrófica. Valoración morfofuncional. Voluntades anticipadas. Unidad de cuidados respiratorios intermedios (UCRI). Gastrostomía.

Recibido: 23/02/2024 • Aceptado: 04/03/2024

Conflicto de interés: los autores no declaran tener conflictos de intereses.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

López-Gómez JJ, Díaz-Martín C, Castillo-García T, Larrad-Sainz A, Gastaldo-Simeón RM, Juarros-Martínez S, Leunda-Eizmendi L, Civera-Andrés M, Matía-Martín P. Tratamiento médico nutricional en la esclerosis lateral amiotrófica: ¿actuamos o reaccionamos? Un caso clínico y revisión multidisciplinar. Nutr Hosp 2024;41(3):712-723
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05189>

Correspondencia:

Juan José López-Gómez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Avenida Ramón y Cajal, 3. 47003 Valladolid
e-mail: jjlopez161282@hotmail.com

Abstract

Background: amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease with a progressive course. The current prevalence is between 3 and 6 cases/100,000. Malnutrition is closely related to patient prognosis in ALS. The implications of this conditions have been that we should recommend patient care in a multidisciplinary unit.

Case report: the case presented shows the evolution of a patient with ALS. The patient was referred to different clinical departments after neurological evaluation and her nutritional, functional and respiratory status were assessed. There was no nutritional deterioration at diagnosis; however, intake was below energy-protein requirements. The clinical evolution of the patient showed a decrease in muscle mass with preservation of weight and fat mass. "Aggressive" measures to control nutritional status such as gastrostomy were rejected in the initial stages of the disease, but had to be carried out after development of dysphagia and associated malnutrition. This situation of progressive morphofunctional deterioration and the development of disease-related complications made essential the participation of different health services and professionals in its control.

Discussion: the management of ALS in a multidisciplinary manner allows to improve the course of the disease and the quality of life of both the patients and their families. Patient follow-up is based on the adjustment and management of complications. The basis of the relationship with these patients includes maintaining an adequate communication with them and their families, and ensuring joint decision-making about their condition.

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis. Morphofunctional assessment. Advance directives. Intermediate respiratory care unit. Gastrostomy.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de las neuronas motoras que cursa con debilidad progresiva y amiotrofias. Es, probablemente, una de las enfermedades neurodegenerativas de mayor impacto por su gravedad, por su corto pronóstico de vida (entre 2 y 5 años para la mayoría de los pacientes) y por la situación de deterioro motor progresivo y acelerado que supone un cambio total en la vida del paciente y de su entorno (1).

La prevalencia en la actualidad está entre 2 y 5 casos/100.000 y en España hay unos 3000 afectados diagnosticados, pero posiblemente algunos casos sin diagnosticar. En los últimos años, cada vez se identifican más casos de origen genético, la mayoría con herencia autosómica dominante (2).

La desnutrición está íntimamente relacionada con el pronóstico en el paciente con ELA. Se ha observado que, según los criterios GLIM, el 48,4 % de los pacientes con ELA padecen desnutrición al diagnóstico; si lo planteamos con una prueba como la valoración global subjetiva, un 24,7 % de los pacientes padecen desnutrición severa. Por otra parte, la presencia de desnutrición relacionada con la enfermedad diagnosticada mediante valoración global subjetiva es un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR: 4,6 [IC 95 %: 1,5-13,9]) (3).

La desnutrición en el paciente con ELA puede venir condicionada, por una parte, por las características metabólicas de la enfermedad, caracterizada en sus primeras fases por un hipercatabolismo paradójico. En su evolución, el principal condicionante en esta enfermedad es el deterioro muscular a nivel respiratorio y de los músculos deglutorios, que pueden potenciar el deterioro del estado nutricional por las complicaciones asociadas a los mismos (4).

La desnutrición y la disfagia son aspectos cruciales en la estrategia terapéutica. La disfagia es, junto con la disartria, el síntoma inicial en los casos de ELA bulbar (20-30 %) y prácticamente constante en la evolución de cualquier forma de ELA (73-98 %). Un abordaje precoz de este problema puede suponer un mantenimiento de la funcionalidad del paciente y la prevención de complicaciones derivadas de la disfagia (neumonías aspirativas y desnutrición) que son causas de mortalidad importantes (5).

La evolución de esta enfermedad puede implicar la utilización de distintas técnicas y dispositivos de manejo respiratorio como la traqueostomía o como la ventilación mecánica no invasiva y, en caso de alteración severa de la deglución, la utilización de la gastrostomía de alimentación. El seguimiento del tratamiento etiológico, la prevención del deterioro funcional, el manejo del deterioro crónico de la respiración y de la alimentación e incluso el condicionante psicológico de la enfermedad pueden necesitar la implicación de distintos profesionales sanitarios en el manejo de estos pacientes. Las implicaciones de esta enfermedad y la relación de los distintos sistemas que implica hacen que se deba recomendar al paciente la asistencia en una unidad multidisciplinar o, al menos, coordinar su atención con una unidad para ofrecer la mejor asistencia posible para una patología aún incurable pero tratable (6). De hecho, la implantación de protocolos de manejo multidisciplinar tempranos permite disminuir la tasa de desnutrición relacionada con la patología en el 60 % al 22,2 % de los pacientes (7). Asimismo, la implantación de estos protocolos ha demostrado que es capaz de aumentar la supervivencia en estos pacientes (8).

El principal objetivo del desarrollo de este caso es mostrar la evolución habitual desde el punto de vista nutricional de una paciente con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las actuaciones clínicas dentro de un entorno multidisciplinar con la experiencia de distintos profesionales sanitarios.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 68 años es derivada a la consulta de neurología por dolor y dificultad para movilizar la extremidad superior izquierda desde hace 6 meses, tras su estudio en traumatología por posible "hombro congelado". La paciente se encuentra vigil, orientada y colaboradora, sin alteración de la emisión o la comprensión del lenguaje; la paciente no presenta disartria. En la exploración neurológica se observan pares craneales normales mientras que en la exploración de la movilidad y de los miembros se objetiva atrofia muscular de los interóseos de la extremidad superior izquierda, de predominio en el primero y en ambas eminencias, con fasciculaciones dispersas ocasionales. Se solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, sin datos

patológicos; una RMN cervical mostró espondilosis y protrusiones disco-osteofitarias en C3-C6. La electromiografía demostró signos de denervación aguda y crónica multisegmentaria en las regiones bulbar, cervical bilateral y lumbosacra unilateral, compatibles con la enfermedad de la motoneurona.

Se realizó el diagnóstico de enfermedad de la motoneurona, tipo esclerosis lateral amiotrófica, realizándose una derivación por protocolo a las consultas de Nutrición Clínica, Rehabilitación y Neumología. Llega a la consulta de Nutrición Clínica siete meses tras el inicio de la sintomatología.

En la consulta de Nutrición Clínica se realizó una historia dietética con cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, recordatorio de 24 horas y encuesta dietética. Se preguntó sobre el peso habitual, que era de 50 kg, y se evaluó la disfagia mediante la anamnesis y el test *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10), con una puntuación de 2, descartándose la existencia de disfagia en el momento actual. La antropometría no mostraba datos de desnutrición (Tabla I). El test de cribado nutricional *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST)

fue negativo y la valoración global subjetiva (VGS) mostró un grado A (buen estado nutricional). Se estimaron los requerimientos energéticos mediante la ecuación de Harris-Benedict, ajustada mediante un factor de actividad/estrés (1,5), y los requerimientos proteicos a partir de 1,5 g/kg/día según las recomendaciones ESPEN del año 2018 (ref.). Estos requerimientos fueron de 1560 kcal/día y 78 g/día, por encima del consumo energético-proteico de la paciente evaluada a partir de la ingesta dietética (1320 kcal/día; 64 g/día).

Se completó la valoración morfofuncional mediante la realización de una impedanciometría (Tabla I) y de una ecografía nutricional del recto anterior del cuádriceps (Tabla I; Figs. 1 y 2). La dinamometría se encontraba en el rango de sarcopenia en ambas manos y el test *"Timed Get Up and Go"* (TUG) fue normal (Tabla I). Se estableció el diagnóstico de buen estado nutricional y sarcopenia secundaria probable. Dada la disminución de la ingesta respecto a los requerimientos estimados, se planteó la realización de una dieta adaptada y se añadió una suplementación artificial hipercalórica e hiperproteica.

Tabla I. Evolución de los parámetros morfofuncionales en el primer año de seguimiento desde el diagnóstico

	Inicio	6 meses	12 meses
Peso (kg)	51,8	54,5	52,2
Talla (m)	1,54	1,54	1,54
IMC (kg/m ²)	21,87	22,98	22,01
Circunferencia braquial (cm)	24	24	25
Circunferencia de la pantorrilla (cm)	34	34	29
ASMI estimado (kg/m ²)	5,78	5,78	4,14
Bioimpedanciometría			
Ángulo de fase (°)	5,2	5	2,8
Resistencia (ohms)	634	664	760
Reactancia (ohms)	58	58	37
Ecografía nutricional®			
Área muscular (cm ²)	2,98	3,45	2,46
Eje Y (cm)	1,4	0,83	0,69
Eje X (cm)	3,11	3,99	3,47
Índice X-Y	2,25	4,81	5,02
Ecogenicidad (%)	66,98	67	71
Tejido adiposo sc. (mm)	7,5	9,5	11,1
Funcionalidad muscular			
Dinamometría (kg)	12	0	-
TUG (seg)	18	24	-

IMC: índice de masa corporal; ASMI: índice de masa apendicular esquelética; TUG: prueba "timed get up and go".

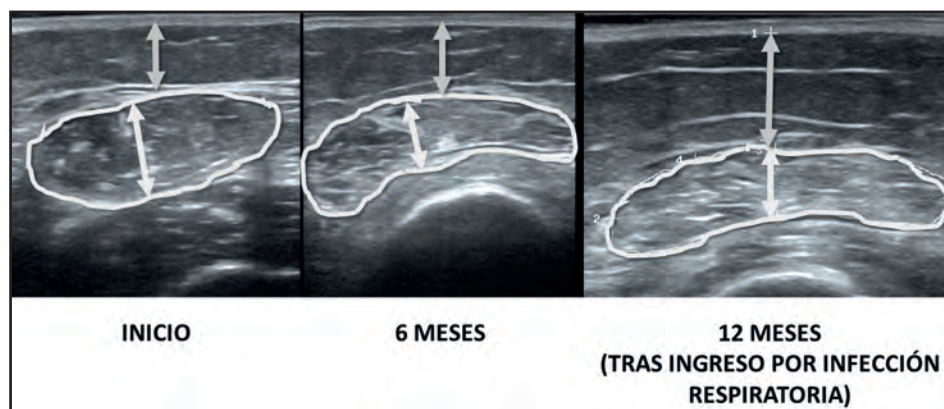


Figura 1.

Evolución de la ecografía nutricional durante el primer año tras el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

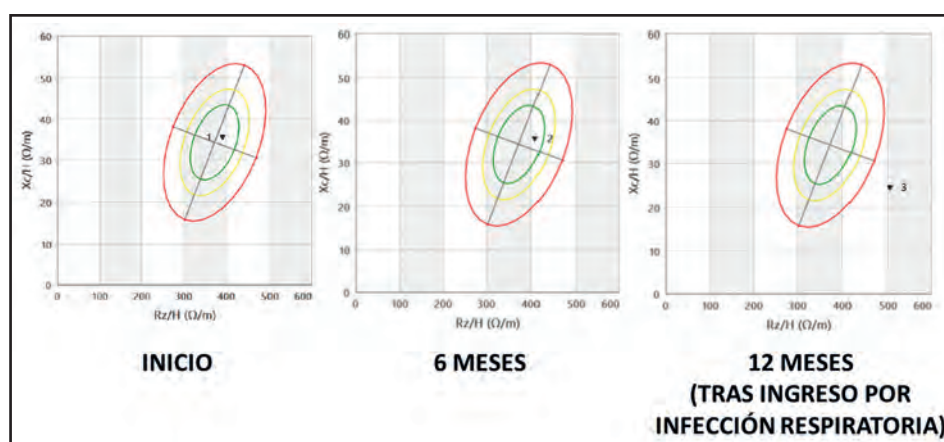


Figura 2.

Evolución del ángulo de fase determinado por bioimpedanciometría.

Tras seis meses de seguimiento se observó una mejoría en los parámetros de antropometría y composición corporal pero una pérdida de la funcionalidad muscular con deterioro de la dinamometría y el TUG (Tabla I; Figs. 1 y 2). En la realización de la anamnesis, la paciente nos comenta que presenta atragantamiento ocasional con los líquidos y se observa una puntuación del test EAT-10 de 5. Se planteó la realización de un método de exploración de volumen y viscosidad (MECV-V), que fue positivo para líquidos y volúmenes elevados de néctar, por lo que se decidió la realización de una videoendoscopia de la deglución. En esta prueba se diagnosticó a la paciente de disfagia orofaríngea leve-moderada. Se planteó la adaptación de la textura de la dieta oral, se realizó una educación dietética y se recetó espesante para añadir a los líquidos. Se planteó la posibilidad de implantar una gastrostomía endoscópica percutánea, pero la paciente declina el ofrecimiento por el momento.

A los 6 meses, la paciente acude a Urgencias por fiebre de dos días de evolución con tiritona y sensación distérmica, con aumento de la tos habitual. A la exploración física, la paciente presenta, a la auscultación cardíaca, tonos rítmicos sin soplos y, a la auscultación pulmonar, roncus dispersos sin otras alteraciones. La saturación de oxígeno era del 94 %; la temperatura era de 39 °C; la tensión arterial era de 158/70 mmHg, y la frecuencia cardíaca era de 82 lpm. Se realiza una analítica con hemograma y bioquímica; en el hemograma se observa una leucocitosis

con neutrofilia (leucocitos, 23.440; neutrófilos, 92,2 %), anemia leve (hemoglobina: 10,7 g/dl [VN: 12-16 g/dl]); plaquetas: 286×10^3 (VN: 150-140) y trombocitosis. La bioquímica presentaba un descenso del potasio plasmático (3,2 mmol/l [N: 3,5-5,2 mmol/l]); proteína C-reactiva: 133,8 mg/l [N: 0-5]; procalcitonina: 1,3 ng/ml [N: 0-0,5]). La gasometría arterial basal muestra: pO_2 : 72 mmHg; pCO_2 : 52 mmHg; pH: 7,33; bicarbonato: 29 mEq/L. La paciente es diagnosticada de neumonía adquirida en la comunidad y se plantea su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, lo que se descarta debido a que no cumple los criterios de gravedad. Por esta razón se la ingresa en el Servicio de Neumología (Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRI) para la instauración de una ventilación mecánica no invasiva, tratamiento antibiótico y monitorización estrecha.

Tras el ingreso por infección respiratoria, la paciente acude a la consulta de Nutrición Clínica con un deterioro severo de la valoración morfofuncional (Tabla I; Fig. 1). La paciente refiere peor deglución y una disminución de la ingesta habitual. En la videoendoscopia de la deglución se objetiva una disfagia orofaríngea de nivel 2 (disfagia moderada/severa), por lo que se le plantea de nuevo la implantación de una gastrostomía endoscópica percutánea, que ahora acepta. En una primera fase se plantea una dieta oral adaptada en cuanto a seguridad y aporte de líquido, medicación y suplementación artificial por gastrostomía. La paciente se encuentra en tratamiento farmacológico con

riluzol (comprimido), bromazepam (cápsula), lactulosa (sobres de solución oral) e irbesartán 150 (comprimido). Se realiza la adaptación de dicha medicación a la sonda de gastrostomía con riluzole (solución oral); se cambian el bromazepam y el irbesartán a un preparado farmacológico que puede pulverizarse.

Tras 3 meses se realiza una nueva videoendoscopia de la deglución, que muestra un nivel 1 de disfagia orofaríngea severa. Por esta razón se decide el inicio de la nutrición enteral completa por sonda, además de la hidratación y la medicación. El tipo de nutrición enteral ajustado a los requerimientos de la paciente será una fórmula hipercalórica hiperproteica con fibra, distribuida en 5 bolos de 250 ml por toma con 750 ml de agua añadidos.

En el momento actual, la paciente se encuentra estable, en mantenimiento y bien adaptada a la VMNI domiciliaria; tolera adecuadamente la nutrición enteral, no ha tenido nuevos ingresos y no ha presentado deterioro del estado nutricional, aunque funcionalmente se encuentra limitada por la progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El caso presentado muestra la evolución de una paciente con esclerosis lateral amiotrófica desde el diagnóstico. Tras la valoración por parte de Neurología se remitió a la paciente a los distintos servicios de seguimiento (Endocrinología, Rehabilitación, Neumología) y se realizó un diagnóstico de su situación nutricional, funcional y respiratoria. No se observó deterioro nutricional al diagnóstico; no obstante, la ingesta se encontraba por debajo de los requerimientos. En la progresión de la enfermedad se observó un deterioro de la masa muscular con mantenimiento ponderal y de la masa grasa, pero con desarrollo de disfagia, típico de la enfermedad. El planteamiento de medidas "agresivas" para controlar el estado nutricional, como la gastrostomía, fue rechazado en las fases iniciales de la enfermedad, pero hubo que realizarlas tras el desarrollo de la disfagia y la desnutrición asociada. Esta situación de deterioro morfofuncional progresivo y el desarrollo de complicaciones relacionadas con la enfermedad hicieron básica la participación de distintos servicios y profesionales sanitarios en su control, lo que pone en valor el manejo multidisciplinar temprano de esta enfermedad.

VISIÓN DEL MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

El diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se basa en criterios clínicos. Los utilizados son los de El Escorial modificados por Awaji, que se basan en identificar signos de afectación de la motoneurona superior e inferior en varios territorios (craneal, cervical, extremidades) mediante hallazgos clínicos o neurofisiológicos (9,10).

La sintomatología fundamental es la debilidad muscular y las atroñas progresivas que pueden comenzar en casi cualquier región del cuerpo. Lo más frecuente es el inicio distal en las

extremidades (ELA espinal) y en los músculos de inervación bulbar (ELA bulbar), siendo esta segunda forma de peor pronóstico por el compromiso precoz de músculos vitales. Se produce una pérdida de masa muscular progresiva debido a la pérdida de inervación conforme desaparecen las motoneuronas, a la que se suma la debida a la inmovilidad y el déficit nutricional (6).

Hasta la fecha no existe un tratamiento eficaz para curar o paliar significativamente la calidad de vida de los pacientes con ELA. Hoy en día, la única terapia para modificar el progreso de la enfermedad que ha sido aprobada por la AEMPS es el riluzol (2-amino-6-trifluorometoxi benzotiazol). El mecanismo de acción no está claro, aunque se sabe que actúa inhibiendo procesos relacionados con el glutamato (11).

Aunque no existe un tratamiento verdaderamente eficaz para esta patología, en las últimas décadas, las unidades multidisciplinarias han supuesto un cambio importante en la calidad de vida e incluso la supervivencia de los pacientes. La implicación de diferentes profesionales y el desarrollo del tratamiento sintomático a todos los niveles (síntomas musculares y generales, trastorno afectivo, ayudas ortopédicas, técnicas de ventilación, apoyo nutricional y valoración de la disfagia) son las piezas clave de las unidades multidisciplinarias. La comunicación y el planteamiento conjunto de los tratamientos permiten una adecuada toma de decisiones de soporte vital, como la implantación de una sonda de gastrostomía. Se trata de situaciones que constituyen hitos en la evolución de la enfermedad y en la vivencia del paciente y de su familia, y es fundamental un planteamiento conjunto y consensuado para generar confianza y seguridad en el paciente y para que este pueda tomar una decisión libre y consecuente (6).

VISIÓN DE LA ENFERMERA DE NUTRICIÓN

La disfagia orofaríngea es el principal determinante de la aparición de desnutrición en la ELA. Este síntoma afecta a más del 80 % de los pacientes y puede aparecer en cualquier momento evolutivo, independientemente de la forma de inicio, aunque en la forma bulbar puede aparecer como el síntoma inicial. La ELA produce tanto afectación de la seguridad como de la eficacia de la deglución. En algunos casos, el primer signo de disfagia es la pérdida progresiva de peso, pero lo más frecuente es que el paciente refiera episodios de atragantamiento y cambios en la voz después de comer. La seguridad de la deglución se puede ver agravada por la dificultad para toser y/o aclarar los restos de alimento que pueden quedar en la garganta (12,13).

La patogenia de la disfagia es multifactorial. La lesión de las neuronas del bulbo produce una descoordinación de la musculatura deglutoria. La afectación de la lengua también aparece precozmente y se manifiesta por dificultad para impulsar el bolo y manejar los líquidos. Asimismo, puede existir afectación de los maseteros, ocasionando problemas para abrir la boca y trismus. La disfagia puede aparecer también como consecuencia del daño de las motoneuronas inferiores por debilidad de los músculos faríngeos, de la lengua, de la boca (sello labial) y de la musculatura masticatoria (14).

En cualquier caso, el soporte nutricional para la adaptación de la dieta en caso de disfagia persigue mantener un correcto estado de hidratación y nutrición, minimizando los riesgos de broncoaspiraciones. Las medidas nutricionales a aplicar dependerán del estado nutricional, del estado evolutivo de la enfermedad y de los factores relacionados en cada momento. Dada la alta prevalencia de disfagia en la valoración nutricional del paciente es necesario incluir un despistaje de la disfagia, que debería realizarse desde el diagnóstico de la enfermedad. El despistaje se puede realizar mediante la anamnesis o con cuestionarios validados como el *Eating Assessment Tool* (EAT-10)(15); en caso de ser positivo, sería necesaria la realización de cualquier método validado para el diagnóstico de disfagia (método evaluación volumen-viscosidad (MECV-V; pruebas de imagen como la videofluoroscopia o pruebas directas como la videoendoscopia (fibrolaringoscopia) de la deglución) (16).

La historia nutricional es el primer paso a realizar en el paciente con ELA. En la anamnesis se deben recoger datos sobre ingesta dietética, apetito, capacidad funcional y autonomía del paciente. Es esencial investigar las razones por las que el paciente ingiere menos de lo esperado, incluyendo datos sobre sus sentimientos al comer. El miedo a los atragantamientos y la angustia sustituyen de manera frecuente el placer de comer y deben ser tenidos en cuenta a la hora de prescribir el tratamiento nutricional.

Tras la anamnesis y la valoración morfofuncional del paciente se planteará la realización de test clínicos de valoración de la disfagia como el método de evaluación volumen viscosidad (MECV_V) desarrollado por el Dr. Pere Clavé. Esta prueba tiene una alta sensibilidad diagnóstica (83-85 % y una especificidad del 64,7-69 %. En el caso de la seguridad tiene una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 28,8 %, mientras que en el caso de la eficacia tiene una sensibilidad del 84,7 % y una especificidad del 64,7 % (16). Se puede realizar tanto en ámbito hospitalario como ambulatorio. Este método es una prueba sencilla, rápida y segura, realizada por personal entrenado. Consiste en administrar agua espesada a viscosidad néctar y pudín en diferentes volúmenes crecientes (20 ml, 10 ml y 5 ml) y observar la reacción del paciente buscando la posible existencia de algún signo de trastorno de la deglución. Los principales signos que observar son: tos, cambios en el tono de voz, residuos de agua espesada en boca o garganta, o datos de desaturación (16).

Tras la realización de la prueba, si resulta no concluyente, el paciente puede ser estudiado con más detenimiento y profundidad a través de una prueba de la deglución mediante endoscopia (fibrolaringoscopia de la deglución) y/o radiología (videofluoroscopia). A pesar de la visión "directa" de la deglución, estas técnicas también tienen sus limitaciones: la fibrolaringoscopia no puede visualizar la fase oral de la deglución, con lo que no es completamente resolutoria. Por otra parte, la videofluoroscopia no es fiable al 100 % dado que su administración requiere cantidades muy pequeñas de alimentos y el paciente al que se le realiza la prueba debería estar en condiciones óptimas de salud. Tanto la fibrolaringoscopia como la videofluoroscopia requieren un equipo especial y personal cualificado para realizar la prueba, por lo que

requerirían el desplazamiento del paciente al centro hospitalario, lo cual puede ser una circunstancia limitante en una patología como la ELA (17).

VISIÓN DE LA DIETISTA-NUTRICIONISTA

La intervención dietética, al igual que la valoración nutricional, debe hacerse desde el momento del diagnóstico en el paciente con ELA (12,18,19). Hasta la fecha, las pautas de intervención dietéticas en la ELA son escasas y, en la mayoría de los casos, con poca evidencia científica (20). Lo que sí está claro son los factores implicados en el deterioro del estado nutricional y, por tanto, lo que deben abarcar las recomendaciones: pérdida de autonomía, disminución de la ingesta —ya sea por disfagia, pérdida de apetito o fatiga— y aumento del metabolismo (20,21). Independientemente del estado nutricional, se recomienda una ingesta nutricionalmente densa, de pequeños bocados y sin distracciones. Se debe prestar mucha atención a los alimentos con dobles texturas, recomendando consistencias homogéneas, sin grumos, espinas, etc., y acompañadas de salsas espesas para facilitar el manejo en la boca. Se debe evitar el uso de pajitas para beber e indicar la existencia de vasos adaptados, siendo, en este caso, la educación postural y de higiene de suma importancia. En caso de pérdida de autonomía, se informará al paciente y a la familia de la posibilidad de adquirir cubiertos y platos adaptados (22) y sobre las estrategias para afrontar las situaciones sociales (18,19).

La adaptación de la textura de los alimentos y de los líquidos debe hacerse de forma progresiva, ajustándose al grado de disfagia. Con el objetivo de poder estandarizar de forma internacional los distintos niveles de modificación de los alimentos y bebidas, se creó en el 2013 la *International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI)* (23), un recurso útil que describe 8 niveles, cada uno de los cuales tiene sus indicadores fisiológicos y sus pruebas de medición, que pueden emplear los mismos pacientes o sus familiares, o las cocinas de centros sanitarios para asegurarse de que el nivel de la textura es el correcto.

No han de prohibirse aquellos alimentos que se catalogan como de riesgo, solo se debe adaptar su textura para que sean seguros, lo que hará la dieta mucho más variada (por ejemplo, frutos secos en crema o polvo). Se debe también informar de técnicas de cocinado más adecuadas y de utensilios de cocina que les puedan ser más útiles para la elaboración de la comida. En aquellos casos en los que sea necesario, se darán pautas de enriquecimiento.

Llevadas a la práctica todas estas recomendaciones, la percepción de los dietistas es que la efectividad no llega a ser la deseada (24), y es que existen numerosos factores que influyen a la hora de asegurar la adherencia (25). Todas las recomendaciones deberán adaptarse a las costumbres del paciente y a su situación social y psicológica. Además, sus objetivos pueden diferir de los que se establecen según la práctica clínica debido a creencias preestablecidas sobre la alimentación o a la búsqueda de tratamientos alternativos. Estos deben ser discutidos en un

ambiente tranquilo, dejando patente cuál es la postura basada en la ciencia e intentando dar cabida a sus opiniones, siempre que no afecten a la seguridad o a la salud del paciente.

VISIÓN DE LA MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA

Los médicos especialistas en Medicina Intensiva han tenido interés en crear índices pronósticos que ayuden a gestionar el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), dada la limitación de camas que obliga a seleccionar los ingresos. En este sentido, son muchas las escalas pronósticas que se han utilizado para valorar la gravedad de la neumonía y su ingreso en la UCI, como los criterios de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) 2007 (26), pero en la práctica, el intensivista decide el ingreso no solo a partir de escalas pronósticas sino tras una evaluación individual de las necesidades de terapias de soporte, seguido de una continua reevaluación.

Los pacientes con ELA pueden requerir ingresos hospitalarios y, por tanto, también en la UCI. La toma de decisiones en situaciones de urgencia puede ser complicada, estando obligados los profesionales sanitarios por el principio de no maleficencia a evitar el sufrimiento y no añadir más daño que el de la propia enfermedad; sin embargo, por el derecho de autonomía del paciente, él puede decidir como desea morir y vivir su futuro. En el 2010 se aprueba la primera ley de muerte digna en Andalucía (27) y, a partir de ahí, se extenderá al resto del territorio español. Con ella se facilitan marcos que llenan vacíos legales en la corrección ética y jurídica de la limitación del esfuerzo terapéutico. Es muy importante que el paciente conozca su enfermedad y su pronóstico, y que pueda decidir sobre su atención sanitaria, expresándolo a través del registro de las instrucciones previas. Negarse a recibir o decidir la retirada un tratamiento siempre debe informarse adecuadamente (28). El documento de instrucciones previas deberá tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan patologías intercurrentes y la forma de abordaje según el avance de la enfermedad.

Se ha propuesto la realización de algoritmos para facilitar la adecuación de las intervenciones clínicas en los pacientes con enfermedad avanzada y compleja. En el 2020, el Ministerio de Sanidad redactó una Guía para la Atención de la ELA en España, donde se explica el abordaje multidisciplinario de esta enfermedad (1). Sociedades como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y distintas comunidades disponen de protocolos de actuación para los problemas respiratorios en los pacientes con ELA, lo que facilita la actuación del profesional sanitario (29).

El paciente con ELA con problemas respiratorios suele requerir ingreso en la UCI en tres situaciones diferentes: a) insuficiencia respiratoria en el contexto de la evolución de su enfermedad, deseando el paciente la ventilación mecánica domiciliaria; b) insuficiencia respiratoria en el contexto de una agudización por un proceso intercurrente, como puede ser una neumonía aspirativa, una atelectasia o una insuficiencia cardíaca; c) limitación del esfuerzo terapéutico en la fase final de la vida en aquellos pacientes que desean ser donantes de órganos en asistolia controlada.

La ELA es una enfermedad incurable pero los problemas respiratorios sí que disponen de un manejo adecuado mediante tratamiento no invasivo como la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y la técnica de la tos manual/asistida, o bien de forma invasiva con la intubación orotraqueal y la traqueostomía, opciones que no debemos negar si están indicadas (30). Las medidas terapéuticas se aplicarán a todos los pacientes por igual. Ahora bien, el escalón terapéutico irá en función de la disponibilidad de las voluntades anticipadas en el momento de nuestra atención o valoración (29):

- Si el paciente dispone de voluntades anticipadas, nos encontramos con varios supuestos:
 - *No desea medidas agresivas*: se plantea el ingreso en la planta de hospitalización o en una UCI donde se pueda realizar una monitorización estricta respiratoria y hemodinámica, así como un tratamiento adecuado con oxigenoterapia, VMNI, antibioterapia y asistencia de la tos. Deberíamos en ese momento establecer un plan terapéutico con el paciente, que puede incluir una limitación del esfuerzo terapéutico condicionada a la evolución (31)
 - *Desea medidas agresivas*: se plantea el mismo tratamiento que en el caso anterior pero, si a pesar de ello la situación empeora, se procederá a la intubación orotraqueal, la ventilación mecánica (VM), la traqueostomía y la gastrostomía percutánea para derivarlo posteriormente a una ventilación domiciliaria.
 - El paciente se encuentra en la fase final de su enfermedad y en su registro de voluntades anticipadas consta su deseo de ser donante de órganos; se procederá a realizar todas las medidas para su donación en asistolia controlada, si está indicado.
- Si el paciente no dispone de voluntades anticipadas valoraremos dos situaciones:
 - *Sin criterios de gravedad*, actuaremos como en el caso de que no desea que se le realicen medidas agresivas. Tratamiento médico, monitorización adecuada y plan terapéutico.
 - *Con criterios de gravedad*, se realizará la intubación y conexión a la VM.

En algunas ocasiones, los pacientes no son conocedores de la historia natural de la enfermedad y no han manifestado o planeado sus voluntades anticipadas y, en la situación aguda, no están en condiciones de tomar decisiones acerca de aquello que puede prolongar su vida. Es un derecho que se les facilite el soporte respiratorio y médico adecuado y que, cuando estén en condiciones de estabilidad clínica, puedan decidir sobre su futuro. Si posteriormente el paciente no desea vivir conectado a la ventilación mecánica, se puede realizar la extubación de forma gradual con conexión a la VMNI.

VISIÓN DEL MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

Desde un punto de vista respiratorio, la fisiopatología de las enfermedades neuromusculares se caracteriza por debilidad

muscular, que implica a la musculatura inspiratoria, espiratoria y orofaríngea, con un parénquima pulmonar sano. En el caso de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), dada su rápida progresión, la afectación respiratoria suele marcar el pronóstico, de modo que las complicaciones respiratorias representan la principal causa de morbilidad en estos pacientes (32). Dicha afectación da lugar a la aparición de insuficiencia ventilatoria con pérdida de distensibilidad pulmonar, contribuye a una disminución progresiva de la eficacia de la tos, facilitando la aparición de infecciones respiratorias, y en caso de afectación bulbar, por compromiso de los músculos deglutorios, a un aumento de la probabilidad de broncoaspiraciones, que empeoran el pronóstico de esta enfermedad. Hasta en un 15 % de los casos de ELA, las alteraciones respiratorias aparecen de forma aguda. Existen otras complicaciones respiratorias que pueden manifestarse de forma progresiva, como la hipoventilación alveolar crónica y la apnea del sueño. Ambas afectan inicialmente al sueño y acaban impactando en la situación diurna, produciendo alteraciones cardiovasculares y neurocognitivas, empeorando de forma significativa la calidad de vida (32).

Los síndromes clínicos respiratorios asociados a la ELA aparecen como consecuencia de diferentes mecanismos (32): broncoaspiración debida a disfunción bulbar; tos ineficaz debida a debilidad de los músculos espiratorios; insuficiencia respiratoria aguda debida a debilidad de los músculos de la vía aérea superior, inspiratorios y espiratorios; hipoventilación alveolar crónica debida a reducción del estímulo central y a debilidad del diafragma; síndrome de apnea del sueño por obstrucción de la vía aérea superior.

Los neumólogos acompañan a los pacientes con ELA a lo largo de todo su proceso, prestando atención sanitaria en diferentes momentos (29): valoración respiratoria inicial clínica y funcional; estudio de los trastornos respiratorios del sueño que puedan tener asociados; información al paciente y familiares sobre las complicaciones respiratorias de la enfermedad y los tratamientos existentes; seguimiento periódico de la función respiratoria y detección precoz de complicaciones; prevención y tratamiento de infecciones respiratorias; valoración de la necesidad de fisioterapia respiratoria; valoración de la necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), así como de su instauración y seguimiento bien de forma aguda en una unidad de cuidados intermedios respiratorios (UCRI) o bien de forma crónica en el domicilio del paciente; valoración de la posible realización de una traqueostomía en el momento más idóneo, trabajando de forma coordinada con el resto de profesionales implicados en el manejo de estos pacientes.

El caso que nos ocupa plantea uno de los escenarios habituales dentro de las complicaciones respiratorias de aparición aguda. Como consecuencia de una neumonía por broncoaspiración, debida a la alteración de su musculatura orofaríngea por afectación bulbar, la vida de estos pacientes puede verse seriamente comprometida hasta el punto de plantearse la necesidad de medidas invasivas y cuidados intensivos (32). Es importante tener en cuenta que el mal pronóstico evolutivo de esta enfermedad no debe ser un argumento en contra de un ingreso en la

UCI, dado que la supervivencia inicial al episodio agudo puede ser de hasta el 80 %, durante el resto de la estancia hospitalaria del 63 % y tras el alta del 54 % y el 29 % a los 3 meses y al año, respectivamente (33).

No obstante, no todos los casos van a ser susceptibles de ser manejados en una UCI, bien por la voluntad anticipada del paciente, bien por falta de disponibilidad, bien porque no se cumplan los criterios de ingreso o bien porque no se precisen medidas invasivas. Algunos estudios revelan que la ventilación mecánica invasiva no es superior a la no invasiva en cuanto a la supervivencia a corto plazo tras un episodio agudo (34). En este contexto cobran especial protagonismo las unidades de cuidados intermedios respiratorios (UCRI), lideradas por neumólogos, donde el abordaje de este proceso se realiza habitualmente con medidas no invasivas. En un episodio agudo, las ayudas a los músculos respiratorios que se administran en una UCRI pueden evitar la necesidad de intubación y posterior traqueotomía. La severidad de la afectación bulbar va a determinar el fracaso del manejo no invasivo de los episodios respiratorios agudos (35). En términos generales, la British Thoracic Society y la Intensive Care Society del Reino Unido identifican a los pacientes que podrían beneficiarse de ingresar en una UCRI (35): 1) pacientes con necesidad de VMNI para un fracaso respiratorio hipercápnico agudo; 2) pacientes con necesidad de CPAP no invasiva para una hipoxemia de etiología respiratoria; 3) pacientes con necesidad de terapia de alto flujo para una hipoxemia; 4) pacientes en VMNI crónica con fracaso respiratorio crónico agudizado; 5) traslado desde la UCI (*step-down*, desescalada) de pacientes con fracaso respiratorio de un solo órgano, donde se incluye la continuación del manejo de los pacientes raqueostomizados/laringectomizados y de los pacientes con necesidad de asistencia mecánica de la tos; 6) pacientes con enfermedad respiratoria grave con limitaciones del aprendizaje.

En el paciente con ELA se puede requerir la VMNI durante el ingreso en la UCRI pero también como tratamiento domiciliario. Esta terapia, utilizada de manera prolongada, puede provocar diferentes complicaciones, algunas de ellas con implicaciones sobre el tratamiento médico nutricional, entre las que destacan las relacionadas con el empleo de mascarillas y las relacionadas con la presión utilizada. El uso de mascarillas puede producir incomodidad, molestias, eritema facial, claustrofobia, *rash* acnéiforme o úlceras por presión (36). La presión o el flujo pueden producir fugas —favorecidas por la colocación de una sonda nasogástrica para la alimentación—, congestión y obstrucción nasal, sequedad de mucosas, irritación ocular, dolor de nariz u oído y distensión abdominal. Las fugas relacionadas con sondas nasogástricas pueden minimizarse colocando almohadillas de silicona entre la sonda y la piel (que debe vigilarse regularmente en las zonas de contacto). Se debe cambiar periódicamente la posición de la sonda. Existen adaptadores especiales para sondas nasogástricas que se pueden incorporar a las mascarillas (37). Otras complicaciones mayores descritas durante la VMNI son la broncoaspiración, la hipotensión y el neumotórax. De ahí la importancia de una monitorización estrecha para que dichas complicaciones no aparezcan (32). Pueden evitarse mediante

una aplicación cuidadosa de la técnica por personal experto, siempre que se consiga la máxima colaboración por parte del paciente y bajo una atenta vigilancia.

Otro punto a tener en cuenta en el paciente con ELA es la fisioterapia respiratoria, fundamental para prevenir y tratar las complicaciones respiratorias. Se pueden considerar dos tipos: la fisioterapia respiratoria preventiva, cuyo objetivo es preservar la distensibilidad pulmonar y evitar la aparición de microatelectasias mediante la aplicación de maniobras de expansión torácica o hiperinsuflación, de forma manual o mecánica, y la fisioterapia respiratoria activa, que busca mantener un drenaje adecuado de las secreciones respiratorias, en cuanto se detecta funcionalmente una tos ineficaz, mediante técnicas de tos asistida que pueden ser manuales o mecánicas. Debe formar parte del tratamiento de mantenimiento y es muy útil para ayudar a resolver los procesos respiratorios agudos (32).

VISIÓN DE LA FARMACÉUTICA

El único tratamiento con cierta eficacia en la esclerosis lateral amiotrófica es el riluzol. Según la ficha técnica, la dosis diaria recomendada en el adulto es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). El riluzol hay que tomarlo en ayunas, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. En los pacientes con problemas de deglución, como es el caso de nuestra paciente, hay que consultar la ficha técnica del medicamento o las aplicaciones disponibles —por ejemplo, de Deglufarm (realizada por los grupos de trabajo de Cronos y Nutrición de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [SEFH]) o de Medisonda (realizada por el servicio gallego de salud)— para saber si puede partirse, triturarse o administrarse por la gastrostomía. Tras hacer la consulta en las aplicaciones se comprueba que el riluzol sí se puede pulverizar y dispersar en 10 ml de agua, y administrarse por la gastrostomía. Desde 2014 está disponible la suspensión oral de riluzol, que facilita la toma de este medicamento. Con su uso se podría minimizar el riesgo de atragantamiento u obstrucción de las sondas de gastrostomía. Debido a la diferencia de coste respecto al riluzol en forma de comprimidos, con la posibilidad de pulverizarlo sin problemas, habitualmente se tiende a utilizar el comprimido.

El riluzol es un medicamento hospitalario y su distribución se hace a través del Servicio de Farmacia Hospitalaria. El neurólogo responsable del paciente prescribe el riluzol. El farmacéutico hospitalario procede a validar la prescripción, comprobando la indicación y la posología, y descartando las contraindicaciones del fármaco como es la alteración hepática. El riluzol debe prescribirse con precaución a los pacientes con antecedentes de función hepática anómala y está contraindicado en los pacientes con valores basales de transaminasas 3 veces por encima del límite superior de los valores normales (LSN) (11). En la primera dispensación se explica al paciente la forma adecuada de tomar el medicamento, su adecuada conservación y qué hacer en caso de olvido; se evalúan además las interacciones del riluzol con la medicación concomitante que toma el paciente y se proponen

los ajustes oportunos. Si el fármaco forma parte de la unidad multidisciplinar de atención a personas afectadas de ELA, la dispensación de la medicación se puede llevar a cabo dentro de este circuito, evitando más visitas al hospital. En las siguientes dispensaciones se miden la adherencia al tratamiento, la eficacia y la aparición de reacciones adversas. Las transaminasas se deben medir cada mes durante los 3 primeros meses de tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año y, a partir de entonces, de forma periódica. Si los niveles de transaminasas aumentan hasta 5 veces por encima del LSN, debe interrumpirse el tratamiento con riluzol (11).

Los pacientes con ELA, aparte de la patología de base que puedan padecer, sufren numerosos síntomas asociados a la enfermedad, algunos de los cuales podemos tratarlos, ayudando a mejorar en algo su calidad de vida (38). En la mayoría de los casos habrá que adaptar la medicación a los problemas de deglución.

Por norma general hay que tomar precauciones para manipular la medicación. No se deben triturar (39): las formas farmacéuticas *retard*, recubiertas, de liberación modificada o prolongada, sublinguales, bucodispersables y gastroresistentes; los medicamentos cuyo principio activo es inestable; las formas efervescentes o las grageas; los fármacos con estrecho margen terapéutico; los citostáticos e inmunosupresores; los compuestos que contienen sustancias irritantes; los compuestos cuya indicación de administración consista en chupar o masticar; los medicamentos de forma líquida; y las cápsulas blandas (Tabla II).

VISIÓN DEL MÉDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

La valoración nutricional y su monitorización en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica es compleja debido a que no todas las variables nutricionales han demostrado ser útiles por las características especiales de la enfermedad. Esta circunstancia se debe a que el deterioro de la enfermedad condiciona una disminución de la masa muscular que no sabemos en qué medida se relaciona con la ingesta nutricional y en qué medida se relaciona con la evolución de la enfermedad. En el momento actual, la recomendación para la monitorización de pacientes es la valoración nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso (40). De hecho, la recomendación en estos pacientes es conseguir que el IMC no disminuya por debajo de 25 kg/m²; el mantenimiento de valores de IMC entre 25 y 35 kg/m², y valorar la disminución del componente graso en los IMC mayores de 35 kg/m² (12).

No tenemos una evidencia clara de si la evaluación de los distintos componentes de la composición corporal, como la masa grasa o la masa muscular, pueden desempeñar algún papel sobre el pronóstico de estos pacientes, aunque existen ciertos indicios de que la conservación de la masa grasa puede relacionarse con un mejor pronóstico en los pacientes con ELA. Recientemente se ha observado que la depleción de masa grasa, determinada por TAC, se relaciona con el pronóstico de estos pacientes (41).

Tabla II. Forma farmacológica para administración por sonda de gastrostomía de los fármacos utilizados habitualmente en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Síntomas habituales	Tratamiento sintomático farmacológico	Adaptación PEG	Compatibilidad con alimentos
Espasticidad	Baclofeno: inicio, 5 mg/día	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	Tizanidina: inicio 2 mg/día	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	Otros: benzodiazepinas, gabapentina, dantroleno	Pulverizar y dispersar en 10/20 ml de agua	Sí
		No manipular	No
	Toxina botulínica	No hace falta	Sí
Calambres	Sulfato de quinina: inicio, 100 a 300 mg/día	Pulverizar y dispersar en 20 ml de agua	Sí
	Carbamazepina: inicio, 100 o 200 mg/día	Pulverizar y dispersar en 20 ml de mezcla hidroalcohólica	Sí
	Otros: magnesio, baclofeno, gabapentina, clonazepam	Pulverizar y dispersar en 10/20 ml de agua Medicamento peligroso, manipulación especial	Sí
Sialorrea	Amitriptilina: 25-50 mg 2-3 veces/día	Pulverizar/abrir cápsulas y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	Atropina gotas: 0,25-0,75 mg 3 veces/día	No hace falta	Sí
	Toxina botulínica o radioterapia	No hace falta	Sí
Deterioro cognitivo	Quetiapina: inicio, 25 mg/día	Pulverizar y dispersar en 20 ml de agua	Sí
	Risperidona: inicio, 0,5 mg/día	Pulverizar y dispersar en 20 ml de agua	Sí
Insomnio	Trazodona: inicio, 50 mg/noche	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	Mirtazapina: inicio, 15 mg/noche	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	Melatonina: 2 mg/noche	No triturar ni machacar. Alternativa: FM suspensión líquida	Sí
	Zolpidem: inicio, 5 mg/noche	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	No, 1 h antes o 2 h después de la NE
	Otros: gabapentina, antidepresivos (ISRS), benzodiazepinas	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
Síndrome ansioso	Benzodiazepinas: bromazepam: inicio, 1,5 mg/día	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
Estreñimiento	Lactulosa	Diluir en 15 ml de agua y administrar inmediatamente	No, 1 h antes o 2 h después de la NE
Dolor	Paracetamol: 500 mg 3 veces/día	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	AINE (ibuprofeno, diclofenaco, metamizol)	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua	Sí
	Opioides Morfina, metadona Fentanilo bucodispersable	Pulverizar y dispersar en 10 ml de agua Colocar en la parte superior de la lengua y esperar a que se disperse para tragar con la saliva o dispersar en 2 ml de agua	Sí No
	Otros, hipertensión	Irbesartán	Sí

Por otra parte, Li y cols. mostraron que los pacientes con menor masa grasa y menor masa muscular se relacionaban con una progresión más rápida de la enfermedad (42); estos resultados fueron similares a los observados por Lee I y cols., donde la pérdida de peso estaba relacionada con la pérdida de masa grasa en estos pacientes (43).

La paciente descrita en el caso mostró un aumento de la masa grasa, con deterioro de la masa muscular en los primeros meses de evolución, en relación con el tratamiento médico nutricional implantado. Esto se relacionó con un aumento del tejido adiposo subcutáneo, determinado por ecografía nutricional y la estabilización del ángulo de fase. En la evolución de la enfermedad, debido a la disminución de la ingesta y a las complicaciones sufridas, la paciente sufrió un deterioro de la composición corporal relativo con pérdida de masa muscular y ángulo de fase (Figs. 1 y 2), aunque mantuvo el tejido adiposo subcutáneo. Por esta razón es necesario determinar nuevas medidas más precisas que el IMC y la pérdida de peso en relación con el pronóstico y a la hora de monitorizar el tratamiento nutricional en estos pacientes.

La paciente rechazó la gastrostomía en varias ocasiones en las primeras fases de la enfermedad pero, tras el ingreso, el deterioro nutricional de la paciente y la evolución de la enfermedad nos hizo plantear de nuevo la gastrostomía que, en este momento, sí que aceptó. La decisión de implantación de una gastrostomía es una de las más complejas en la evolución del paciente con ELA dado que está asociada con dos planteamientos: el cese de la capacidad de ingesta y la evolución de la enfermedad; por tanto, es básico explicar tanto al paciente como a la familia los beneficios y perjuicios de su implantación, además de explicar las posibilidades terapéuticas que ofrece de una manera fácilmente comprensible (12).

La decisión de implantación de una gastrostomía viene condicionada por la capacidad de hidratarse y consumir la medicación de manera adecuada en un primer momento y por la capacidad de alcanzar los requerimientos nutricionales más adelante. No se ha demostrado que la implantación temprana de la gastrostomía se asocie a una mejoría de la supervivencia de los pacientes, pero sí que está relacionada con una mejoría de la calidad de vida de estos. Las principales ventajas de la implantación temprana de la gastrostomía son asegurar un adecuado aporte calórico, hídrico y de medicación independientemente de la evolución de la enfermedad y disminuir el riesgo de aspiración ante las penetraciones silentes; además, la intervención tiene menos riesgos al existir un menor deterioro pulmonar relacionado con la patología de base. Los inconvenientes principales de la implantación son la ausencia de evidencia de que haya una mejoría de la supervivencia, la exposición a las complicaciones relacionadas con la vía y los condicionantes psicológicos ya comentados.

En cuanto al método de implantación de la gastrostomía, clásicamente se ha planteado la gastrostomía insertada radiológicamente (GIR) como método menos cruento que la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) y que se debería plantear en aquellos pacientes con menos capacidad vital forzada pulmonar (44). No obstante, no se han observado diferencias en cuanto a las complicaciones y la supervivencia entre ambas técnicas (45,46). Actualmente, la elección de la técnica se plantea en relación con la experiencia con cada

una de las técnicas en el centro donde se implante.

La evolución de la paciente condiciona la utilización de una nutrición enteral completa. La elección de la fórmula en estos casos tampoco está clara en estos pacientes. Únicamente existe un estudio de fase II sobre la tolerancia de la fórmula (47). En este estudio se observa que las fórmulas hipercalóricas producen un beneficio sobre la supervivencia de estos pacientes, aunque no queda claro si existe algún beneficio adicional de las fórmulas ricas en grasa con respecto a las fórmulas ricas en hidratos de carbono. En este estudio solo se observó un aumento de las complicaciones gastrointestinales en los pacientes con dieta hipercalórica e hipergrasa (47).

En resumen, el papel del endocrinólogo en el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica se basa en la realización de una adecuada valoración nutricional, la prescripción de un tratamiento médico nutricional adecuado y la monitorización de las distintas variables relacionadas con el estado morfofuncional. Otro papel básico del médico especialista en Endocrinología y Nutrición es acompañar y asesorar a los pacientes en las decisiones relacionadas con la vía nutricional a utilizar mediante el diagnóstico y el planteamiento de la adaptación de la vía oral y el momento de implantación de la vía de nutrición enteral, además de la prescripción de la pauta nutricional más adecuada según el tipo de vía elegida.

CONCLUSIONES

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva sin cura conocida en la que el estado nutricional es muy importante en cuanto al pronóstico. El manejo de esta patología de manera multidisciplinar y coordinado por distintos profesionales sanitarios permite mejorar la evolución de la enfermedad y, sobre todo, la calidad de vida del paciente y de sus familiares.

El seguimiento del paciente se basa en el ajuste y el manejo de las complicaciones, en mantener una adecuada comunicación con él y sus familiares, informándoles en todo momento de las posibilidades terapéuticas y tomando de manera conjunta las decisiones sobre su patología. Por último, nunca debemos olvidar nuestro papel como acompañamiento del paciente ni que nuestras decisiones siempre se dirijan a facilitar la situación del paciente y sus familiares en esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía para la Atención de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en España, 2009.
2. Abordaje de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud, 2018.
3. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Torres-Torres B, De la Maza BP, Penacho-Lázaro MÁ, Palacio-Mures JM, et al. Malnutrition at diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis (als) and its influence on survival: Using GLIM criteria. *Clin Nutr* 2021;40(1):237-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.014
4. Urbez MR. Rehabilitación Respiratoria. Guía Clínica para el Trat. Escler. Lateral Amiotrófica. Primera, 2022. p. 105-18.

5. Lisbona A. Soporte Nutricional. Guía Clínica para el Trat. Escler. Lateral Amiotrófica, Signo Comunicación Consultores; 2022. p. 71-6.
6. Rodríguez De Rivera FJ, Oreja Guevara C, Sanz Gallego I, San José Valiente B, Santiago Recuerda A, Gómez Mendieta MA, et al. Evolución de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en una unidad multidisciplinar. *Neurología* 2011;26:455-60. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.01.021
7. Lopez-Gomez JJ, Torres-Torres B, Gomez-Hoyos E, Fernandez-Buey N, Ortolá-Buigues A, Castro-Lozano A, et al. Influence of a multidisciplinary protocol on nutritional status at diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2018;48:67-72. DOI: 10.1016/j.nut.2017.11.010
8. Virgili Casas MN. La opinión del paciente cuenta: experiencia en la atención nutricional en un equipo multidisciplinar. *Nutr Hosp* 2015;56-66. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup5.9132
9. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis* 2000;1:293-9. DOI: 10.1080/146608200300079536
10. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios A. Ficha Técnica Riluzol, 2014.
12. Burgos R, Breton I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2018;37:354-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.003
13. Del Olmo García M^a D, Virgili Casas N, Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, Wanden-Berghe C, Avilés V, et al. Nutritional management of amyotrophic lateral sclerosis: summary of recommendations. *Nutr Hosp* 2018;35:1243-51. DOI: 10.20960/nh.2162
14. Suárez-Escudero JC, Lema Porto KS, Palacio Patiño D, Izquierdo Moreno M, Bedoya Londoño CL. Disfagia orofaríngea neurogénica: concepto, fisiopatología, clínica y terapéutica. *Arch Neurocienc* 2022;27. DOI: 10.31157/an.v27i4.347
15. Burgos R, Sarto B, Seguro H, Romagosa A, Puiggró C, Vázquez C, et al. Traducción y validación de la versión en español de la escala EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) para el despistaje de la disfagia (Translation and validation of the Spanish version of the EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) for the screening of dysphagia). *Nutr Hosp* 2012;27(6):2048-54. Spanish. DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6100
16. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2014;26:1256-65. DOI: 10.1111/nmo.12382
17. Duncan S, McAuley DF, Walshe M, McGaughey J, Anand R, Fallis R, et al. Interventions for oropharyngeal dysphagia in acute and critical care: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020;46:1326-38. DOI: 10.1007/s00134-020-06126-y
18. Motor neurone disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
19. Oliver D, Radunovic A, Allen A, McDermott C. The development of the UK National Institute of Health and Care Excellence evidence-based clinical guidelines on motor neurone disease. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2017;18:313-23. DOI: 10.1080/21678421.2017.1304558
20. Ngo ST, Mi JD, Henderson RD, McCombe PA, Steyn FJ. Exploring targets and therapies for amyotrophic lateral sclerosis: current insights into dietary interventions. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2017;7:95-108. DOI: 10.2147/DNND.S120607
21. Muscaritoli M, Kushta I, Molino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2012;28:959-66. DOI: 10.1016/j.nut.2012.01.011
22. Gorgues Zamora J. Ayudas técnicas para facilitar la alimentación de las personas discapacitadas. *Offarm n.d.*;28:108-13.
23. International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI) n.d.
24. White S, Zarotti N, Beever D, Bradburn M, Norman P, Coates E, et al. The nutritional management of people living with amyotrophic lateral sclerosis: A national survey of dietitians. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc* 2021;34:1064-71. DOI: 10.1111/jhn.12900
25. Coates E, Zarotti N, Williams I, White S, Halliday V, Beever D, et al. Patient, carer and healthcare professional perspectives on increasing calorie intake in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chronic Illn* 2023;19:368-82. DOI: 10.1177/17423953211069090
26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72. DOI: 10.1086/511159
27. Ley 2/2010, de 8 de abril, de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de la muerte. n.d.
28. Scull Torres M. La observancia de la bioética en el cuidado paliativo de enfermos con esclerosis lateral amiotrófica. *Pers Bioét* 2019;23:111-21. DOI: 10.5294/pebi.2019.23.1.7
29. Sancho J, Candela A, Gómez E, León M, Doménech R, Ferreras J, et al. Guía para el manejo de los problemas respiratorios de la ELA. Sociedad Valenciana de Neumología, Sociedad Valenciana de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Valenciana de Hospitalización a Domicilio. Signo; 2019.
30. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD004427. DOI: 10.1002/14651858.CD004427.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD004427
31. Estella Á, Saralegui I, Rubio Sanchiz O, Hernández-Tejedor A, López Camps V, Martín MC, et al. Puesta al día y recomendaciones en la toma de decisiones de limitación de tratamientos de soporte vital. *Med Intensiva* 2020;44:101-12. DOI: 10.1016/j.medin.2019.07.006
32. Zafra MJ, Barrot E, Cabrera C, Del Campo F, Díaz S, Escarabill J, et al. Manual SEPAR de Procedimientos 25: "Terapias respiratorias y cuidados del paciente neuromuscular con afectación respiratoria". Separ; 2012. p. 9-37.
33. Mayaux J, Lambert J, Morélot-Panzini C, Gonzalez-Bermejo J, Delemazure J, Lontop C, et al. Survival of amyotrophic lateral sclerosis patients after admission to the intensive care unit for acute respiratory failure: an observational cohort study. *J Crit Care* 2019;50:54-8. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.11.007
34. Patrick Engkasan J, Chan SC. Does non-invasive ventilation compared to invasive ventilation improve short term survival for acute respiratory failure in people with neuromuscular disease and chest wall disorders? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:415-6. DOI: 10.1111/dmcn.14501
35. López-Padilla D, Corral Blanco M, Ferrer Espinosa S, Romero Peralta S, Sampol J, Terán Tinedo JR, et al. (Intermediate Respiratory Care Units: Questions and Answers). *Open Respir Arch* 2022;4:100220. DOI: 10.1016/j.opresp.2022.100220
36. Brill A-K. How to avoid interface problems in acute noninvasive ventilation. *Breathe* 2014;10:230-42. DOI: 10.1183/20734735.003414
37. Quintero OI, Sanchez AI, Chavarro PA, Casas IC, Ospina Tascón GA. Impact of Using a Novel Gastric Feeding Tube Adaptor on Patient's Comfort and Air Leaks During Non-invasive Mechanical Ventilation. *Arch Bronconeumol* 2020;56:353-9. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.10.002
38. Rodríguez de Rivera FJ. Tratamiento Patogénico. Guía Clínica Para El Trat. Escler. Lateral Amiotrófica, Signo Comunicación Consultores; 2022. p. 45-54.
39. Institute for Safe Medication Practices. Do not crush list; 2020.
40. Marin B, Arcuti S, Jesus P, Logroscino G, Copetti M, Fontana A, et al. Population-Based Evidence that Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis is Related to Weight Loss at Diagnosis. *Neurodegener Dis* 2016;16:225-34. DOI: 10.1159/000442444
41. Choi S-J, Yoon SH, Sung J-J, Lee JH. Association Between Fat Depletion and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: CT-Based Body Composition Analysis. *Ann Neurol* 2023;94:1116-25. DOI: 10.1002/ana.26775
42. Li J-Y, Sun X-H, Cai Z-Y, Shen D-C, Yang X-Z, Liu M-S, et al. Correlation of weight and body composition with disease progression rate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 2022;12:13292. DOI: 10.1038/s41598-022-16229-9
43. Lee I, Kazamel M, McPherson T, McAdam J, Bamman M, Amara A, et al. Fat mass loss correlates with faster disease progression in amyotrophic lateral sclerosis patients: Exploring the utility of dual-energy x-ray absorptiometry in a prospective study. *PLoS One* 2021;16:e0251087. DOI: 10.1371/journal.pone.0251087
44. Kak M, Issa NP, Roos RP, Sweitzer BJ, Gottlieb O, Guralnick A, et al. Gastrostomy tube placement is safe in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* 2017;39:16-22. DOI: 10.1080/01616412.2016.1259028
45. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015;14:702-9. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00104-0
46. Yang B, Shi X. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus fluoroscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sufferers with nutritional impairment: A meta-analysis of current studies. *Oncotarget* 2017;8:102244-53. DOI: 10.18632/oncotarget.22288
47. Wills A-M, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2014;383:2065-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60222-1



CINACALCET EN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO: EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL, LIPÍDICO E INFLAMATORIO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Sr. Editor:

Leí el artículo de Villarroel-Heise y colaboradores (noviembre-diciembre 2023) (1), titulado "Uso de cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario: evaluación del estado nutricional, lipídico e inflamatorio en enfermedad renal crónica" concluyen que el estado nutricional prevalente es el exceso de peso. En pacientes con HPT2 (hiperparatiroidismo secundario) el cinacalcet mejora el control de la PTH sin provocar cambios en parámetros antropométricos, lipídicos e inflamatorios, además de su alto costo de 120 dólares mensuales.

En relación a las implicancias económicas se han visto resultados mixtos en todo el mundo, considerando que hay otros medicamentos como calcitriol endovenoso tienen costo más bajo.

Al realizar análisis de otro medicamento como Etelcalcetida podemos agregar que hay un estudio de Lopes y colaboradores (2) que realizaron conversión de cinacalcet oral a etelcalcetida intravenosa encontrando una mejoría en el control del Hiperparatiroidismo secundario grave en pacientes prevalentes en HD. En relación a los niveles séricos, estos disminuyeron después del tratamiento con etelcalcetida, en caso del Ca de 8,8 mg/dL, bajo a 8,1 mg/dL ($p = 0,08$); Pi de 5,4 mg/dL disminuyó a 4,9 mg/dL ($p = 0,01$) y PTH de 1005 pg/mL descendió a 702 pg/mL ($p < 0,001$) y solo aumenta la concentración de esclerostina (ellos lo consideran un hallazgo novedoso). Siendo la esclerostina una proteína producida por osteocitos, que representan a osteoblastos diferenciados que terminan en la matriz ósea, por este motivo es el rol que tienen los osteocitos en la patogénesis de la osteoporosis por

desuso. En pacientes con actividad física alta, los niveles de esclerostina se están más bajos y la formación de hueso es más alta. (3).

En la vía de administración oral de cinacalcet presenta como efectos secundarios los gastrointestinales, hay estudios que informan que entre el 15 y el 30% de los usuarios informan síntomas de náuseas y/o vómitos, por este motivo se usa el etelcalcetide y upasita, por vía intravenosa (4).

Otro tema importante a considerar es FGF23 (factor de crecimiento de fibroblastos 23), debido a que la concentración de fósforo está regulada por este factor y además reduce su reabsorción renal, como consecuencia en la función paratiroidea se inhibe por niveles altos de calcio, vitamina D y FGF23, siendo estímulo para aparición y progresión de hiperparatiroidismo secundario (1).

EL factor FGF23 desempeña un papel fundamental en eje hueso-riñón-paratiroides y va asociado con mortalidad y causas cardiovasculares en la enfermedad renal crónica, siendo un factor de riesgo. Por este motivo el cinacalcet controla niveles de paratohormona, al inhibir la secreción de FGF-23 y así disminuye los efectos adversos cardiovasculares (4).

Hoy en día se usan más terapias combinadas de cinacalcet con vitamina D, que solo el uso de cinacalcet (4).

Desde el punto de vista de Enfermería es muy importante mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedad renal crónica dándoles a conocer sus cuidados, tratamiento y educación para evitar las complicaciones (5).

Finalmente es más económico educar y prevenir que tratar.

Mónica Zuñiga González

*Escuela de Enfermería y Técnicos de Nivel Superior en Enfermería
Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas.
Santiago, Chile*

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villarroel P, Ardiles L, Cifuentes M, Peña F, Lorca E, Reyes M. Uso de cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario: evaluación del estado nutricional, lipídico e inflamatorio en enfermedad renal crónica. *Nutr Hosp* 2023;40(6):1236-45. DOI: 10.20960/nh.04501
2. Lopes L, Meng C, Gonçalves M, Pinto M, Ferreira M, Prazeres M, et al. Etelcalcetida controla el hiperparatiroidismo secundario y eleva los niveles de esclerostina en pacientes en hemodiálisis previamente no controlados con Cinacalcet. *Sociedad Española de Nefrología* 2023;43(2):197-203. DOI: 10.1016/j.nefro.2021.09.009
3. Rodríguez J. Diversos escenarios que condicionan pérdida de hueso; 2023. Disponible en: <https://inta.uchile.cl/noticias/204474/diversos-es-cenarios-que-condicionan-perdida-de-hueso>
4. Li X, Ding W, Zhang H. Cinacalcet use in secondary hyperparathyroidism: a machine learning-based systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1146955. DOI: 10.3389/fendo.2023.1146955
5. Arias C, Verdezoto E. Intervenciones de enfermería en pacientes con nefropatía crónica asociada a enfermedades no transmisibles. Universidad Católica de Cuenca; 2023.



APLICACIONES CLÍNICAS DEL METAANÁLISIS EN RED: UNA HERRAMIENTA PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Sr. Editor:

El artículo previamente publicado “Metaanálisis en red o *network meta-analysis* y su aplicación clínica” (1), en su prestigiosa revista ilumina significativamente el panorama actual de las revisiones sistemáticas con metaanálisis en red (MTR), resaltando su crucial importancia en la toma de decisiones clínicas, especialmente en situaciones donde los estudios clínicos aleatorizados (ECA) escasean (2,3).

El MTR, como se expone, se erige como un pilar metodológico en la síntesis de evidencia, permitiendo la comparación indirecta entre intervenciones que no han sido comparadas directamente en ECA (1). Esta capacidad es invaluable, particularmente en campos donde la diversidad de opciones terapéuticas plantea un desafío significativo para determinar la más efectiva o segura para una condición específica. El enfoque jerárquico que el MTR facilita, en términos de comparar y clasificar los efectos de las intervenciones, provee una perspectiva clara y organizada que es fundamental para la práctica clínica basada en evidencias (1).

El estudio presentado como caso ilustrativo, “Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia”, es un ejemplo de cómo el MTR puede ser utilizado para desentrañar las complejidades asociadas con el tratamiento de condiciones multifactoriales como la sarcopenia en personas mayores (4) (Fig. 1). La inclusión de 28 ECA, y la subsiguiente evaluación de intervenciones que abarcan el ejercicio, la nutrición, y su combinación, ilustra la profundidad y amplitud que el MTR puede aportar a la investigación clínica. Los hallazgos de este estudio, que sugieren una superioridad de las intervenciones combinadas de ejercicio y nutrición, proporcionan una base sólida para recomendaciones clínicas y futuras investigaciones.

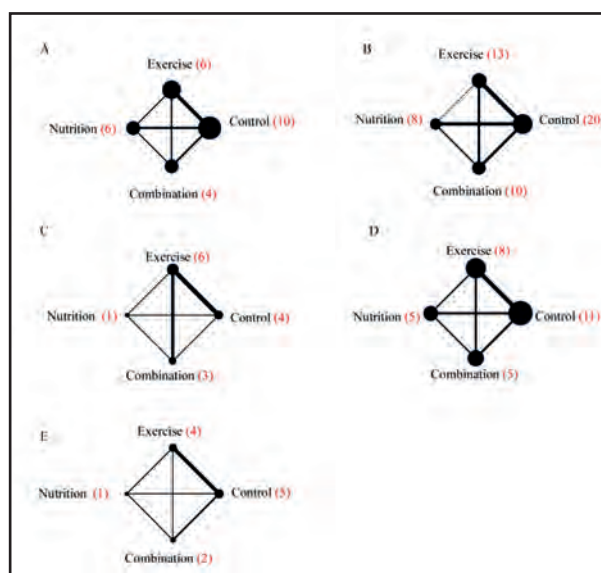


Figura 1.

Geometría de la red analizada en el estudio “Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis”. Resumen de geometría de red de masa muscular (A), fuerza de prensión (B), fuerza de extensión de rodilla (C), velocidad de marcha (D) y equilibrio dinámico (E). Fuente: Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis (4).

Sin embargo, es imperativo destacar la necesidad de transparencia y rigurosidad en la realización y reporte de MTR. La calidad de las conclusiones derivadas de un MTR depende intrínsecamente de la calidad de los estudios incluidos y de la precisión en la construcción de la red de comparaciones. Es crucial que las futuras investigaciones sigan directrices estandarizadas, como las propuestas por PRISMA-NMA (5), para asegurar la fiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores de este manuscrito utilizaron ChatGPT para revisar la coherencia del contenido y fluidez de la redacción.

Además, la interpretación de los resultados del MTR debe hacerse con cautela, considerando las limitaciones inherentes a este enfoque, como la heterogeneidad entre los estudios y el riesgo de sesgo de publicación. La colaboración interdisciplinaria entre clínicos, estadísticos y metodólogos es esencial para abordar estas complejidades y mejorar la aplicación clínica de los hallazgos del MTR.

En conclusión, el MTR se destaca como una herramienta estadística potente, esencial para la síntesis de evidencia en el ámbito de la investigación clínica. Agradecemos a la revista *Nutrición Hospitalaria* por proporcionar una plataforma para la discusión de avances metodológicos tan importantes. Espero que este artículo inspire futuras investigaciones y fomente una mayor adopción del MTR en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia.

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Ángel Roco Videla²,
Héctor Fuentes-Barría^{3,4}, Víctor Pérez-Galdavini⁵

¹Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ²Programa de Magíster en Ciencias Químico-biológicas. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ³Universidad Arturo Prat. Chile, Iquique Chile.

⁴Facultad de Educación. Universidad Central de Chile. Santiago.

⁵Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera-Eguía RA, Fuentes-Barría H, Yáñez-Baeza C, Pérez-Galdavini V, Inostroza-Reyes G, Ángel Roco-Videla. Metaanálisis en red o network meta-analysis y su aplicación clínica. *Nutr Hosp* 2022;39(4):953-4. DOI: 10.20960/nh.04168
2. Anna Chaimani, Deborah M Caldwell, Tianjing Li, Jullian PT Higgins, Georgia Salanti. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses | Cochrane Training. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2022. p. 1-38. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.1/chapter-11>
3. Mbuagbaw L, Rochwerf 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
4. Wu PY, Huang KS, Chen KM, Chou CP, Tu YK. Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Maturitas* [Internet]. 2021;145(December 2020):38-48. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.12.009
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)* 2016;147(6):262-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.02.025



Nutrición Hospitalaria

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05170>

SOBREPESO Y OBESIDAD EN CHILE

Sr. Editor:

En la publicación de Morales y colaboradores (1) sobre “Sobrepeso y obesidad en mujeres participantes en programas de alimentación social en México: datos de grupos poblacionales vulnerables en la encuesta nacional de nutrición y salud de México 2018”, publicada en esta misma revista, concluyen que es fundamental que el diseño de políticas públicas y programas de alimentación social consideren la evidencia científica generada a través de ricas experiencias en México, como el programa de TMC Prospera. Esto permitirá a los tomadores de decisiones abordar los problemas epidemiológicos de salud y nutrición que afectan hoy a la población mexicana.

Para complementar, en Chile, 3 de cada 4 personas tienen sobrepeso u obesidad, con el índice de masa corporal (IMC) más alto del continente. Aunque se considera un país de altos ingresos, lo que sobresale es una alta desigualdad, con una población muy vulnerable que se apoya en los recursos que aporta el Gobierno, lo que la imposibilita para tener un estilo de vida saludable. Aunque se imparta educación sobre nutrición, no va a actuarse sobre el sedentarismo ni el consumo excesivo de calorías. Lo que debe visualizarse son las causas sociales, como las características socioeconómicas del país (una nación de ingresos altos, pero con una marcada desigualdad), que son las que se necesitan para tomar en cuenta cuándo es necesario realizar intervenciones en salud (2).

Es primordial enfocarse en la promoción de la salud para que sea equitativa y continua, con un enfoque en las causas de los problemas de salud para llegar a tener un estilo de vida saludable (2).

Para realizar intervenciones sanitarias se debe ver la realidad, que Chile es un país en desarrollo, para que así no afecte a la salud y la educación, y se debe tratar la desigualdad (2).

La obesidad se puede desarrollar a lo largo del ciclo vital, pero se debe prevenir en la primera infancia (0-8 años), debido a que el 30 % de esta población presenta malnutrición por exceso y se debe actuar en la prevención con la educación (3).

Chile tiene programas y políticas encargadas de bajar el índice de obesidad con campañas de alimentación y promoción de entornos saludables; programas nutricionales, de actividad física y psicológica en la APS (desde los 6 años); ley sobre etiquetados y composición nutricional y regulación de la publicidad (Ley N.º 20.606); programas orientados hacia los escolares a cargo de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y becas (JUNAEB); ampliación del programa de alimentación; y la implementación de kioscos saludables que han demostrado que se puede combatir la obesidad y el sobrepeso con alimentación saludable, teniendo en cuenta que un 73 % de los estudiantes lleva dinero para comprar *snack* (4).

Finalmente es evidente y primordial el asesoramiento del profesional de Nutrición que debe incidir en mejorar la calidad de vida de los trabajadores, y, por tanto, el rendimiento físico e intelectual, educando sobre incorporar hábitos saludables en el hogar y familia, enseñando a planificar las comidas principales de la semana y a evitar alimentos industrializados, así como dar a conocer los alimentos y su composición (4).

Cada persona debe ser consciente de su alimentación, que es voluntaria, y cómo va a influir en la salud evitando enfermedades crónicas no transmisibles.

Mónica Zúñiga González

Escuela de Enfermería y Técnicos de Nivel Superior en Enfermería.

Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas.

Santiago, Chile

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

©Copyright 2024 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Nutr Hosp 2024;41(3):728-729]

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales M, Galindo C, Valenzuela D, Mundo V, García A, Méndez I, et al. Overweight and obesity in women participating in social feeding programs in Mexico: data from vulnerable population groups in the Mexican national nutrition and health survey 2018. *Nutr Hosp* 2023;40(6):1219-28. DOI: 10.20960/nh.04603
2. Thomas-Lange J. Sobrepeso y obesidad en Chile: Consideraciones para su abordaje en un contexto de inequidad social. *Revista Chilena de Nutrición* 2023;50(4):457-63. DOI: 10.4067/s0717-75182023000400457
3. Anabalón B. Policy brief: opciones de políticas para la prevención de la obesidad en la primera infancia, en Chile; 2023. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/192099>
4. Viglione L. Estado nutricional, preferencias de compra y grado de aceptación de kiosco escolar saludable; 2024. Disponible en: <http://redi.ufasta.edu.ar:8082/jspui/handle/123456789/1760>



PROTOCOLO VIVIFRIL COMO MÉTODO DE FORTALECIMIENTO MUSCULAR EN EL ADULTO MAYOR CON FRAGILIDAD

Sr. Editor:

Nos parece interesante la revisión sistemática publicada recientemente, cuyo objetivo fue determinar la efectividad de los diferentes protocolos de fortalecimiento muscular en la fuerza, potencia y actividad muscular de los miembros inferiores, en sujetos sedentarios o inactivos físicamente (1). En este estudio se incluyeron 6 estudios, 4 clasificados de calidad metodológica regular y 2 de buena calidad. Analizando las edades de los participantes incluidos en cada uno de estos estudios, en 2 de ellos, la población evaluada fueron adultos mayores (2,3). Pese a que la revisión sistemática demostró que los ejercicios de resistencia en miembros inferiores mejoraron la fuerza y potencia muscular en personas sedentarias, no se pudo establecer cuál protocolo fue mejor por la heterogeneidad y diversidad metodológica en los diferentes estudios incluidos.

Dado que la población a nivel mundial está envejeciendo, los estudios actualmente se están enfocando en crear diferentes metodologías de ejercicio para ejecutar en esta población, con el fin de impactar en morbilidad y calidad de vida (4). Uno de los fenómenos que suceden con el envejecimiento es la

sarcopenia, síndrome geriátrico que se caracteriza por pérdida de la masa muscular, fuerza muscular y/o declive en la capacidad física (5). Un metaanálisis (6) encontró una prevalencia del 10 % de sarcopenia en adultos mayores que conviven en comunidad, 30-50 % en individuos que tienen programas de homecare y 23-24 % en hospitalizados.

Teniendo en cuenta que la sarcopenia es un problema que conlleva a fragilidad, aumenta el riesgo de caídas y morbilidad en el adulto mayor, es necesario incluir ejercicios que contengan fortalecimiento muscular. Existe un protocolo amigable y fácil de ejecutar, sin necesidad de supervisión de un experto, llamado Vivifrail. Este está diseñado para pacientes mayores de 70 años, para guiar la prescripción de ejercicio multicomponente. Incluye ejercicios de resistencia, equilibrio y coordinación. Sus objetivos principales son que estos ejercicios puedan desarrollarse tanto en el hogar como en hospitalizados, y que se pueda hacer un seguimiento remoto (7).

Lo interesante de este programa es que individualiza los diferentes ejercicios según el estado del paciente, clasificándolo en 4 categorías (A, B, C y D) con base a la batería SPPB (batería corta de desempeño físico) y la velocidad de la marcha en 6 metros. En cada una de las categorías hay una serie de rutinas de ejercicios, enfocados en mejorar la capacidad física del adulto mayor (Fig. 1).

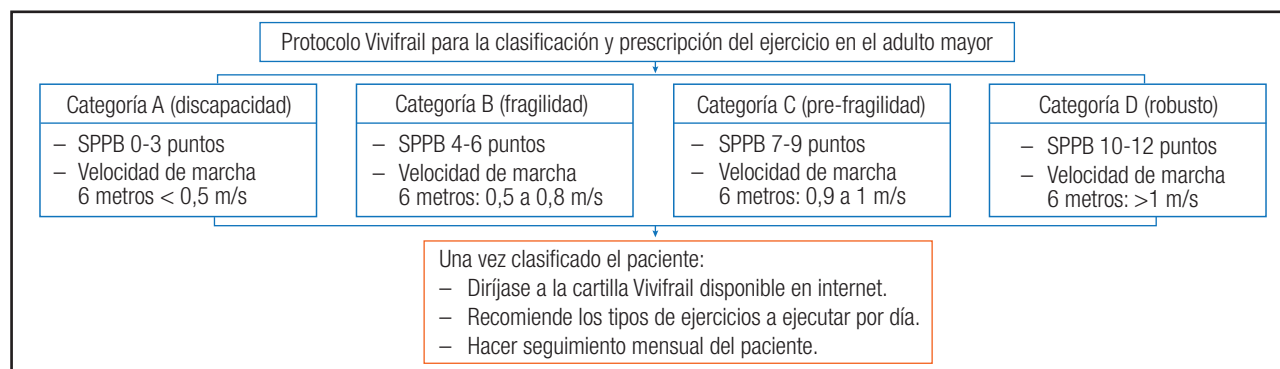


Figura 1.

Algoritmo para clasificar y prescribir el ejercicio en el adulto mayor según protocolo Vivifrail (m/s: metros por segundo).

Courel y colaboradores (8) hicieron un estudio en el que se evaluó la efectividad del protocolo Vivifrail aplicado durante 4 semanas en 24 adultos mayores con sarcopenia que vivían en hogares geriátricos. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en las escalas SPPB, velocidad de la marcha en 6 metros, 5 *sit to stand test*, y *test time up and go*, efectos que perduraron hasta 14 semanas después de haber terminado el programa de ejercicio.

Es necesario que el personal de salud que maneja adultos mayores promueva el ejercicio de resistencia en los adultos mayores, dados los beneficios ya conocidos. El protocolo Vivifrail ha demostrado ser una estrategia efectiva, individualizada y fácil de ejecutar en esta población.

Juan Martín Mancera Alzate, Lina María Rodríguez Vélez
*Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Universidad del Valle.
Hospital Universitario del Valle ESE. Cali, Colombia*

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres-Banduc M, Chiroso-Ríos L, Chiroso-Ríos LJ, Jerez Mayorga D. Effects of different lower limb strengthening protocols on muscle activity, strength and power in sedentary and physically inactive subjects: a systematic review. *Nutr Hosp* 2024;41(1):202-11. DOI: 10.20960/nh.04551
2. Correa C, Laroche D, Cadore E, Reischak-Oliveira A, Bottaro M, Kruel LF, et al. Three different types of strength training in older women. *Int J Sports Med* 2012;33(12):962-9. DOI: 10.1055/s-0032-1312648
3. Lovell DI, Cuneo R, Gass GC. The effect of strength training and short-term detraining on maximum force and the rate of force development of older men. *Eur J Appl Physiol* 2010;109(3):429-35. DOI: 10.1007/s00421-010-1375-0
4. Rojas Rebolledo JM, López Rodríguez del Rey MM, García Viera M. La actividad física y envejecimiento exitoso: consideraciones de una relación necesaria. *Conrado* 2020;16(74):231-9.
5. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(3):300-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
6. Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, Papandreou D. Differences in the prevalence of sarcopenia in community-dwelling, nursing home and hospitalized individuals. A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2020;24(1):83-90. DOI: 10.1007/s12603-019-1267-x
7. Izquierdo M. Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como modelo. *Nutr Hosp* 2019;36(N.º extra. 2):50-6. DOI: 10.20960/nh.02680
8. Courel-Ibáñez J, Pallarés JG, García-Conesa S, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Izquierdo M. Supervised Exercise (Vivifrail) Protects Institutionalized Older Adults Against Severe Functional Decline After 14 Weeks of COVID Confinement. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(1):217-219.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.11.007



SARCOPENIA: CONSIDERACIONES SOBRE LOS CRITERIOS Y PUNTOS DE CORTE QUE UTILIZAMOS

Sr. Editor:

En la actualidad, la sarcopenia (definida como baja masa y función muscular [1-3]) ha tomado una gran relevancia debido al aumento del riesgo de eventos negativos que conlleva para la salud en adultos mayores, tales como la discapacidad y la mortalidad (1,2,4), siendo incluso considerada una enfermedad por la International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) de la Organización Mundial de la Salud (1,5).

Actualmente existen numerosos consensos diferentes que han tratado de identificar esta enfermedad en base a diferentes criterios y poblaciones (1-5) (Tabla I). Los consensos asiático (AWSG) (6), europeo (EWGSOP) (1) y la Fundación para el Instituto Nacional de Salud (FNIH) (2) han definido la sarcopenia como la presencia de baja masa, fuerza y rendimiento muscular, utilizando clásicamente evaluaciones de composición corporal, fuerza de prensión manual y velocidad de marcha para su diagnóstico. Por otro lado, la actualización del consenso europeo de sarcopenia realizada en el año 2019 (1) propone nuevas evaluaciones de la función muscular, tales como el test *Timed up and go (TUG)* y el *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, adjuntando puntos de corte específicos para cada uno de ellos (1), teniendo una gran relevancia para el correcto diagnóstico de la sarcopenia (7).

En este sentido, Moretti y colaboradores (8) publicaron en el número 1 de este año de la revista *Nutrición Hospitalaria* un estudio que evaluó la sarcopenia y la relación de la fuerza muscular con parámetros de bioimpedanciometría en la consulta preoperatoria de cirugía espinal en población argentina.

De este estudio llama la atención que ningún hombre presentó sarcopenia, a diferencia de las mujeres (25 %) (8). Sin

embargo, la prevalencia de sarcopenia parece ser mayor en hombres que en mujeres (9). Esto nos lleva a cuestionarnos la metodología del diagnóstico utilizada en el estudio (8). Moretti y cols. utilizaron los puntos de corte en el test TUG propuestos por el consenso europeo (1). Sin embargo, es importante señalar que este punto de corte fue propuesto por Bishoff y cols. en 2003 (10) en adultos mayores suecos de la comunidad de entre 65 y 85 años, muy distinto a la población del estudio de Moretti (8) (pacientes con edad ≥ 18 años, presentando una mediana de edad de 60 años).

Grupos internacionales proponen utilizar valores de referencia considerando el sexo y la etnia (3), debido a que la utilización de puntos de corte de poblaciones diferentes podría generar un diagnóstico errado de la sarcopenia. Este hecho podría haber acontecido en el estudio de Moretti y cols. (8). En este sentido, la mayoría de los valores de referencia propuestos por los grupos de expertos ya mencionados son de poblaciones distintas a la de Latinoamérica, donde las variables socioculturales, étnicas y climáticas podrían claramente influenciar en los componentes para evaluar la sarcopenia. Por esta razón, se sugiere la utilización y creación de valores de referencia o puntos de corte para población latinoamericana, para un mejor diagnóstico de esta relevante enfermedad.

Walter Sepúlveda-Loyola¹, Isabel Rodríguez-Sánchez^{2,3}, Milton Santillán-Zuta⁴, Alejandro Álvarez-Bustos⁵

¹Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de Las Américas. Santiago, Chile. ²Departamento de Geriátrica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid, España. ³Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Universitario Clínico San Carlos (IdiSSC). Madrid, España.

⁴Departamento de Rehabilitación. Hospital Guillermo Almenara. Lima, Perú.

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Tabla I. Definiciones más utilizadas de sarcopenia y puntos de corte utilizados para identificar los diferentes dominios

Consensos de sarcopenia	Baja MM	Baja FM	Baja FF
EWGSOP2 y ANZSSFR	MMA: $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ para hombres y $\leq 15 \text{ kg/m}^2$ para mujeres	FPM: $< 27 \text{ kg}$ para hombres y $< 16 \text{ kg}$ para mujeres STS5 $> 15 \text{ s}$	TUG $> 20 \text{ s}$ VM $\leq 0,8 \text{ m/s}$ SPPB $\leq 8 \text{ points}$
AWGS	IMMA: si se evalúa mediante DEXA: $\leq 7,0 \text{ kg/m}^2$ para hombres $\leq 5,4 \text{ kg/m}^2$ para mujeres CP: $< 34 \text{ cm}$ en hombres, $< 33 \text{ cm}$ en mujeres SARC-F: ≥ 4 SARC-CalF: ≥ 11	FPM: $< 28 \text{ kg}$ para hombres y $< 18 \text{ kg}$ para mujeres	VM $< 1,0 \text{ m/s}$ SPPB ≤ 9 5-time chair stand test $\geq 12 \text{ segundos}$
FNIH	MA/IMC: $< 0,789$ para hombres; $< 0,512$ para mujeres	FPM: $< 26 \text{ kg}$ para hombres y $< 16 \text{ kg}$ para mujeres	VM $\leq 0,8 \text{ m/s}$
SIG	≤ 2 desviaciones estándar del promedio del porcentaje de masa muscular evaluada en una población joven de referencia del mismo sexo y etnia	No considerado	VM $\leq 0,8 \text{ m/s}$
IWGS	IMME: $< 7,23 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ para hombres y $< 5,67 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ para mujeres	No considerado	VM $< 1,0 \text{ m/s}$
SCWD	≤ 2 desviaciones estándar del promedio de MA/altura evaluada en una población joven de referencia del mismo sexo y etnia	No considerado	TC6M $< 400 \text{ m}$

ANZSSFR: Sociedad Australiana y Neozelandesa para la Investigación de la Sarcopenia y la Fragilidad. AWGS: grupo asiático de sarcopenia; CP: circunferencia de la pantorrilla; DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía; EWGSOP2: grupo europeo de sarcopenia en adultos mayores; IMMA: índice de masa muscular apendicular; IMC: índice de masa corporal; IWGS: grupo internacional de sarcopenia; FF: función física; FM: fuerza muscular; FNIH: Fundación para el Instituto Nacional de Salud; FPM: fuerza de prensión máxima; MM: masa muscular; MMA: masa muscular apendicular; MA: masa apendicular; RF: rendimiento físico; SIG: grupo con interés especial; SCWD: Sociedad de Sarcopenia y Caquexia; TC6M: Test de caminata de 6 minutos; TUG: Timed Up and Go; VM: velocidad de la marcha; STS5: test de levantada de 5 segundos; SPPB: Short Physical Performance Battery.

BIBLIOGRAFÍA

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2018;47(1):1-16. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- McLean RR, Kiel DP. Developing consensus criteria for sarcopenia: An update. *J Bone Miner Res* 2015;30(4):588-92. DOI: 10.1002/jbmr.2492
- Muscaritoli M, Anker SD, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
- Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(3):300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
- Zanker J, Sim M, Anderson K, Balogun S, Brennan-Olsen SL, Dent E, et al. Consensus guidelines for sarcopenia prevention, diagnosis and management in Australia and New Zealand. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;14(1):142-56. DOI: 10.1002/jcsm.13115
- Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(2):95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
- Phu S, Al Saedi A, Zanker J, Bani Hassan E, Vogrin S, Duque G. Agreement Between Initial and Revised European Working Group on Sarcopenia in Older People Definitions. *J Am Med Dir Assoc* 2019;2018-20. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.11.026
- Moretti D, Fiorillo P, Mogliani M, Buncuga M, Fain H. Evaluación de sarcopenia y los parámetros de bioimpedancia relacionados con la fuerza muscular en la consulta preoperatoria de cirugía espinal. *Nutr Hosp* 2024;41(1):145-51. DOI: 10.20960/nh.04660
- Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki G, Papandreou D. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Heal Aging* 2020;24(1):83-90. DOI: 10.1007/s12603-019-1267-x
- Onsch ANUM, Versen MADI, Ischoff HEAB, Ta HABS, Eyh ANW, Echend MAVOND, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed "up and go" test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing* 2003;32(3):315-20. DOI: 10.1093/ageing/32.3.315



EL PAPEL DE LA DIETA EN INTERACCIÓN MULTICOMPONENTE PARA PERSONAS CON FIBROMIALGIA, UN DESAFÍO VIGENTE

Sr. Editor:

Hemos leído el artículo de Martínez-Rodríguez y colaboradores (1) el cual presenta los resultados positivos de un ensayo controlado aleatorizado que demuestra la eficacia de un tratamiento de fisioterapia basado en ejercicios de estabilización del *core* combinado con una intervención dietético-nutricional lacto-vegetariana, sobre el dolor bajo de espalda y la composición corporal en mujeres con fibromialgia.

Si bien en los últimos años ha aumentado la investigación en torno a la alimentación como factor crítico en el tratamiento de la fibromialgia, la evidencia respecto a la efectividad de la intervención nutricional particular para su tratamiento sigue siendo insuficiente. En general, los autores de revisiones sistemáticas sobre el tema coinciden en que los estudios existentes no solo son escasos, sino que la calidad de los hallazgos es baja (2-4). A pesar de existir ya casi una década de estudios entorno a esta temática, la dieta es escasamente incorporada en los tratamientos multicomponentes para población con fibromialgia lo cual dificulta el tener estudios que aporten evidencias a largo plazo y con poblaciones de mayor tamaño (5,6). La investigación de Martínez-Rodríguez y cols es, en este punto, un gran aporte que debe ser considerado en intervenciones actuales ya que corrobora el papel primordial del ejercicio físico en el tratamiento para la fibromialgia y pone en discusión el uso del control nutricional en la interacción multicomponente.

El tratamiento multicomponente basado en ejercicio físico (EF) combinado con terapia cognitivo conductual (TCC) y educación en neurociencia del dolor (END), ha demostrado ser el

abordaje clínico no farmacológico más efectivo para personas con fibromialgia, siempre eso sí, en adición al tratamiento farmacológico estándar (TAU) (7,8). Las posibilidades de combinación multicomponente disponibles en la actualidad que han demostrado ser efectivas son muy variadas, sin embargo, el lograr un tratamiento estándar efectivo para la fibromialgia sigue siendo un desafío clínico y, por lo general, no incluyen el factor nutricional.

Desde la publicación del trabajo de Martínez-Rodríguez han pasado casi seis años y la variedad de alimentos accesibles para la población es mucho mayor, existiendo nuevos productos a menor coste con sólidas evidencias de su aporte a la salud, por lo que es relevante comenzar a retomar los estudios asociados a los efectos beneficiosos de la dieta en el tratamiento de la fibromialgia. El integrar este componente con tratamientos combinados de EF, TCC y END, incluso con entrenamiento en atención plena o *mindfulness* (MFN), que ha mostrado efectos significativos en interacción con los anteriores, podría establecer una nueva línea de investigación donde la nutrición tenga un rol relevante (9,10).

No obstante, a primera vista, esta sugerencia pareciera hacer más compleja aún la definición de un tratamiento estándar efectivo para la fibromialgia; nos parece de suma relevancia enriquecer la investigación del papel de la dieta en interacción con los componentes principales en su tratamiento, para así poder llegar a opciones de intervención realmente integrales y que respondan a la realidad de cada paciente.

Andrea Lizama-Lefno¹, Ángel Roco-Videla², Nelson Maureira-Carsalade³

¹Fundación Núcleo de Investigación DOLMEN. Chile. ²Universidad Arturo Prat. Iquique, Chile. ³Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

©Copyright 2024 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Nutr Hosp 2024;41(3):734-735]

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Rodríguez A, Leyva-Vela B, Martínez-García A, Nadal-Nicolás Y. Efectos de la dieta lacto-vegetariana y ejercicios de estabilización del core sobre la composición corporal y el dolor en mujeres con fibromialgia: ensayo controlado aleatorizado. *Nutr Hosp* 2018;35:392-9. DOI: 10.20960/nh.1341
2. Lowry E, Marley J, McVeigh JG, McSorley E, Allsopp P, Kerr D. Dietary Interventions in the Management of Fibromyalgia: A Systematic Review and Best-Evidence Synthesis. *Nutrients* 2020;12(9):2664. DOI: 10.3390/nu12092664
3. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients* 2020;12(9):2525. DOI: 10.3390/nu12092525
4. Silva AR, Bernardo A, Costa J, Cardoso A, Santos P, de Mesquita MF, et al. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med* 2019;51(sup1):2-14. DOI: 10.1080/07853890.2018.1564360
5. Carrasco-Querol N, González Serra G, Bueno Hernández N, Gonçalves AQ, Pastor Cazalla M, Bestratén Del Pino P, et al. Effectiveness and health benefits of a nutritional, chronobiological and physical exercise primary care intervention in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: SYNCHRONIZE + mixed-methods study protocol. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(17):e33637. DOI: 10.1097/MD.00000000000033637
6. Carrasco-Querol N, Cabricano-Canga L, Bueno Hernández N, Gonçalves AQ, Caballol Angelats R, Pozo Ariza M, et al. Nutrition and Chronobiology as Key Components of Multidisciplinary Therapeutic Interventions for Fibromyalgia and Associated Chronic Fatigue Syndrome: A Narrative and Critical Review. *Nutrients* 2024;16(2):182. DOI: 10.3390/nu16020182
7. Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Muñoz-Yáñez MJ, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaino V. Effectiveness of a multicomponent treatment versus conventional treatment in patients with fibromyalgia: Study protocol. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(4):e18833. DOI: 10.1097/MD.00000000000018833
8. Serrat M, Sanabria-Mazo JP, García-Troiteiro E, Fontcuberta A, Mateo-Canedo C, Almirall M, et al. Efficacy of a Multicomponent Intervention for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(2):634. DOI: 10.3390/ijerph17020634
9. Serrat M, Sanabria-Mazo JP, Almirall M, Musté M, Feliu-Soler A, Méndez-Ulrich JL, et al. Effectiveness of a Multicomponent Treatment Based on Pain Neuroscience Education, Therapeutic Exercise, Cognitive Behavioral Therapy, and Mindfulness in Patients with Fibromyalgia (FIBROWALK Study): A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2021;101(12):pzab200. DOI: 10.1093/ptj/pzab200
10. Serrat M, Albajes K, Navarrete J, Almirall M, Lluch Gírbés E, Neblett R, et al. Effectiveness of two video-based multicomponent treatments for fibromyalgia: The added value of cognitive restructuring and mindfulness in a three-arm randomised controlled trial. *Behav Res Ther* 2022;158:104188. DOI: 10.1016/j.brat.2022.104188



IMPACTO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19

Sr. Editor:

En la publicación de Flores y cols. (1), publicada en 2024, sobre “No es solo una prescripción. Estudio de cohorte del impacto de la nutrición enteral en la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19”, concluyen que alcanzar al menos el 80 % de los requerimientos energéticos y proteicos, así como la suplementación con PUFA n-3 y arginina, podría asociarse con una menor mortalidad en pacientes con COVID-19.

Es importante agregar que en pacientes post-COVID-19 y que presentan úlceras por presión que fueron sometidos a dietas hipercalóricas y proteicas con arginina y prolina, estas permitieron ayudar en la cicatrización del cierre de las heridas, jugando un rol fundamental la terapia nutricional en el proceso de rehabilitación de estos pacientes (2).

Otros autores mencionan la importancia que el personal de enfermería como parte de la calidad de sus cuidados, maneje la nutrición parenteral en pacientes con COVID-19, debido al tiempo prolongado en la cama y el catabolismo proteico que lo llevan a que la masa muscular disminuya, además de una desnutrición, producto de una lesión celular, en tejidos y fallo multiorgánico, para lo cual es primordial esta nutrición parenteral para prevenir complicaciones y mejorar el bienestar del paciente. Para lograr estas metas ellos elaboraron un plan de atención de enfermería con los siguientes diagnósticos de enfermería apoyados por taxonomía NANDA, NIC y NOC: ingesta inferior a las necesidades, deterioro de la integridad cutánea, riesgo de nivel de glicemia inestable y riesgo de infección. Con estos diagnósticos se elaboraron intervenciones y actividades acordes con un fundamento

científico para evitar complicaciones con la nutrición parenteral y lograr la recuperación del paciente (3).

El estado nutricional es concluyente en pacientes con COVID-19, debido a que es una parte del sistema inmunológico y que afecta la recuperación del paciente, la supervivencia, las secuelas posteriores al alta, debido a un alto catabolismo, lo que causará desnutrición. Como resultado, al tiempo necesario para intervenir con el paciente, el personal de enfermería debe estar involucrado en la evaluación nutricional y la práctica efectiva (3).

El profesional de enfermería propone intervenciones y actividades para brindar el cuidado al paciente con COVID-19 en estado crítico con nutrición parenteral total al elaborar el proceso de cuidado enfermero, destacando la importancia de evaluar al paciente utilizando los patrones funcionales de Marjory Gordon e intervenir con un buen juicio clínico para evitar más complicaciones con la nutrición parenteral y contribuir a una recuperación exitosa del paciente (3).

Es importante destacar que la nutrición enteral debe ser temprana en pacientes críticos con COVID-19, debido a que se asocia a una menor mortalidad por todas las causas, siendo estadísticamente significativa. La nutrición enteral no solo proporciona macronutrientes y micronutrientes, sino que también mantiene la integridad del intestino, a través del flujo sanguíneo a nivel intraepitelial, la integridad de las vellosidades intestinales y la interacción con las células de mucosa y el tejido linfático asociado al intestino en sus funciones inmunitarias (4).

La terapia nutricional logra recuperar y mejorar el estado nutricional del paciente, devolviéndole su autonomía y calidad de vida.

Mónica Zúñiga González

Escuela de Enfermería y Técnicos de Nivel Superior en Enfermería.

Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas.

Santiago, Chile

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

©Copyright 2024 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Nutr Hosp 2024;41(3):736-737]

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores-López A, Quiroz-Olguín G, González-Garay AG, Serralde-Zúñiga AE. No se trata sólo de prescripción. Un estudio de cohorte sobre el impacto de la nutrición enteral en la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19. *Nutr Hosp* 2024;41(1):11-8. DOI: 10.20960/nh.04828
2. Araújo CG, Danziato-Neto MA, Lima REF, Melo Â, NMV, Santos AAQA. Papel de la terapia nutricional en el proceso de rehabilitación del síndrome post-COVID: reporte de un caso. *Revista Brasileira de Informes de Casos* 2024;4(3):12-7. DOI: 10.52600/2763-583X.bjcr.2024.4.3.12-17
3. Cortina SS. Plan de atención de enfermería para el paciente con COVID-19 en estado crítico con nutrición parenteral total; 2023. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/8169>
4. Soto-Novia AA, Calvillo-Centeno LM, Aguilar Espinosa AV, Sapien-Olea P, Lamoyi-Dominguez PR, Ortiz-Ramirez, González-Guzmán S. Efecto de la nutrición enteral precoz en la mortalidad de pacientes críticos con COVID-19. *Revista De Nutrición Clínica Y Metabolismo* 2023;6(2):80-8. DOI: 10.35454/rncm.v6n2.511



Crítica de Libros

ALIMENTOS PARA VIVIR SANO

Autor: Daniel Antonio de Luis Román

Prólogo: Juan Luis Arsuaga

ISBN: 978-84-1320-242-6

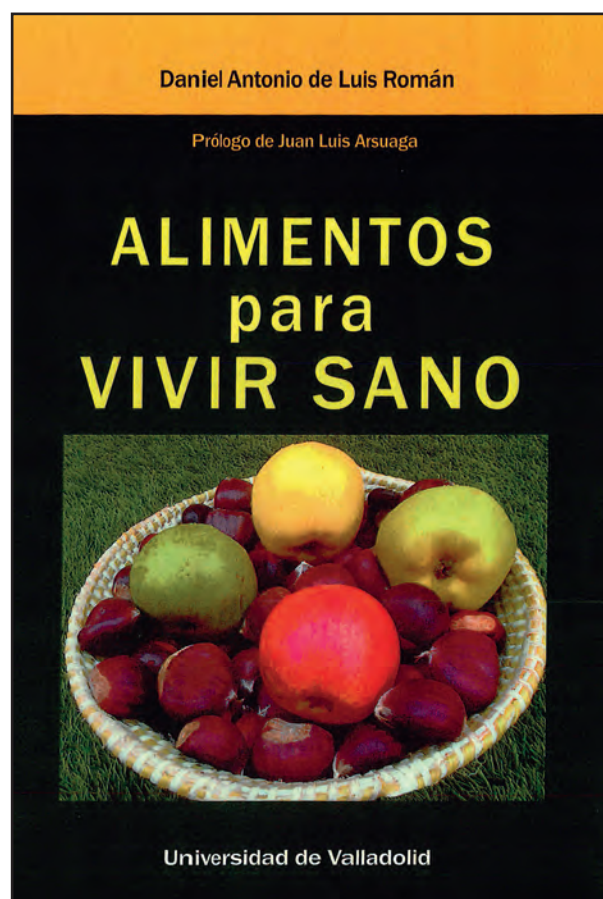
Universidad de Valladolid

Portada: pasta blanda

367 páginas

Nuestro buen amigo, editor y colaborador habitual en *Nutrición Hospitalaria*, el profesor Daniel de Luis, Catedrático de Endocrinología y Nutrición en la Universidad de Valladolid, vuelve a ilustrarnos con un nuevo libro que tiene como objeto ayudar a que sigamos una dieta más saludable. En esta ocasión lo hace repasando las propiedades nutricionales y la composición de 200 alimentos presentes de forma habitual en nuestra mesa.

A lo largo de sus 367 páginas desgana los principales productos de cada grupo de alimentos: verduras, legumbres, carnes y embutidos, pescados, crustáceos y moluscos, frutas, frutos secos, lácteos, bebidas y un grupo final de otros alimentos entre los que no podía faltar el aceite de oliva, "oro líquido de nuestra dieta" como lo subtitula es el capítulo correspondiente o el pan, "el cereal hecho arte". La estructura de cada apartado es similar: un breve párrafo inicial señala el aspecto más destacado del alimento (p. ej. "*el perejil es un condimento habitual de nuestra dieta y un compañero inseparable de nuestra dieta mediterránea*"), seguido de un breve comentario sobre la riqueza en nutrientes del alimento en cuestión y sus principales propiedades desde el punto de vista nutricional y de la salud (p. ej. para la zanahoria: "*presenta importantes beneficios a nivel cutáneo, cardiovascular y visual, por su contenido en betacarotenos, con un aporte calórico bajo y un aporte elevado de fibra saludable para nuestro intestino*"). Con ese estilo directo del autor, presente también en sus libros precedentes (*101 alimentos saludables para tener en tu casa* y *21 consejos nutricionales para vivir sano*), muy propio del escritor castellano, el título de cada alimento se acompaña de una frase de presentación. "*Castaña: poca grasa y mucha fibra*" o "*Vino: in vino veritas*" son un buen ejemplo de esta forma



de hacer. Después de analizar los doscientos alimentos (no me quedará con la duda de preguntar al autor por qué en cada uno de sus libros de divulgación siempre aparece un número, quizá como un guiño al sentir que la buena alimentación es solo parte, y no la única, de los buenos hábitos saludables), el libro se enriquece con un anexo en el que se detalla la composición nutricional de cada uno de esos alimentos, extraída de la calculadora de dietas de la página del Centro de Investigación www.ienva.org, de la Universidad de Valladolid.

Un buen libro tiene siempre un buen colofón. En este caso un capítulo en que, de forma sencilla, muestra un ejemplo de dieta equilibrada con los alimentos que han formado parte del desarrollo del libro. Pero también se valora por quien lo prologa,

en esta ocasión el Prof. Juan Luis Arsuaga, catedrático de Paleontología y Director del Yacimiento de la Sierra de Atapuerca. El profesor Arsuaga nos recuerda que para conocer la historia de los pueblos es necesario conocer cómo y de qué se alimentaban sus gentes. Desde su visión apunta a la gran tarea, siempre pendiente, de ajustar los conflictos entre genes y costumbres, si queremos no solo vivir más sino vivir mejor.

Valga también este volumen para reconocer la riqueza de nuestra cocina y de nuestra dieta. Repasando el listado de alimentos podemos ver que junto a aquellos que desde la prehistoria se encontraban en nuestros campos o en nuestros mares, el devenir histórico de España permitió incorporar otros procedentes del periodo de la invasión árabe (alcachofa, berenjena) y, más recientemente, de aquellos que el comercio trajo del lejano Oriente (azafrán, canela, rábano) o del Nuevo Mundo (aguaca-

te, patata, maíz). No es posible encontrar una mesa con tanta riqueza y variedad de alimentos como la nuestra. Por ende, no solo la variedad la confieren los alimentos, sino su combinación, su receta, su forma de cocinado. El reconocimiento constante de nuestros maestros de cocina, pero, sobre todo, la variedad y riqueza de la comida cada hogar es la mejor muestra del buen aprecio que por la alimentación se tienen España. No tengo ninguna duda de que, a ese buen hacer de siglos, el libro del profesor de Luis aporta la ciencia que lo sustenta. ¡Buen provecho con su lectura!.

José Manuel Moreno Villares
*Director de Nutrición Hospitalaria
Clínica Universidad de Navarra. Madrid*

