

NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Hacia una nutrición
clínica individualizada

Editores: Pedro Pablo García Luna
Antonio J. Pérez de la Cruz

NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Hacia una nutrición clínica individualizada

NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Hacia una nutrición clínica individualizada

Pedro Pablo García Luna

Unidad de Nutrición Clínica
Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Profesor Asociado de Medicina
Facultad de Medicina
Sevilla

Antonio J. Pérez de la Cruz

Jefe de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

Se ha realizado un gran esfuerzo al preparar este libro para proporcionar una información precisa y actualizada que esté de acuerdo con la práctica y estándares aceptados en el momento de su publicación. Grupo Aula Médica no puede asegurar que la información contenida esté totalmente libre de error, ya que los estándares clínicos están continuamente cambiando por la investigación y la regulación legislativa.

Grupo Aula Médica se excluye de toda responsabilidad por los daños directos o indirectos resultantes del uso de la información contenida en este libro. Se estimula encarecidamente a los lectores que presten especial atención a la información proporcionada por los fabricantes de cualquier fármaco o equipo que piensen utilizar.



Reservados todos los derechos.

No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sin previo permiso del editor.

© De la autoría: los directores de la obra

© Editorial: Grupo Aula Médica, S. L., 2013

Paseo del Pintor Rosales, 26

28008 Madrid

Tel.: 91 357 66 09. Fax: 91 357 65 21

www.grupoaulamedica.com

www.libreriasaulamedica.com

ISBN: 978-84-7885-567-4

Depósito Legal: M-12521-2013

Impreso en España

Índice general

Índice de autores	IX
Presentación	XI
1. Proteínas	1
<i>M. Juan Díaz, A. Mesejo Arizmendi y A. Serrano Lázaro</i>	
2. Lípidos	33
<i>M.ª C. García Gómez</i>	
3. Hidratos de carbono	65
<i>G. Oliveira Fuster, M.ª J. Tapia Guerrero y D. J. Palao Serrano</i>	
4. Fibra	91
<i>M.ª D. Ballesteros Pomar, A. Calleja Fernández y A. Vidal Casariego</i>	
5. Minerales y oligoelementos	107
<i>F. Botella Romero</i>	
6. Vitaminas y antioxidantes	125
<i>J. L. Pereira Cunill y P. P. García Luna</i>	
7. Energía. Aportes óptimos de energía en nutrición clínica	141
<i>M. León Sanz y M.ª A. Valero Zanuy</i>	
8. La nutrición debe ser siempre considerada la primera terapia del paciente	163
<i>P. García-Peris y C. Velasco Gimeno</i>	
9. ¿Existe la dieta ideal en la nutrición artificial?	175
<i>R. Burgos Peláez</i>	
10. Nutrigenómica. Interacciones genes-dieta y sus complicaciones en la práctica clínica ...	189
<i>J. M.ª Ordovás Muñoz</i>	
11. Epigenética y nutrición	209
<i>M. Garaulet Aza, R. Arroyo Hornero y P. Gómez Abellán</i>	
12. La nutrición en el futuro. ¿Existen cambios en el enfoque de la nutrición clínica?	233
<i>J. Álvarez Hernández</i>	

Índice de autores

Julia Álvarez Hernández

Profesora Asociada de la Universidad de Alcalá. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Rebeca Arroyo Hornero

Estudiante de Doctorado. Universidad de Murcia.

M.^a D. Ballesteros Pomar

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León.

Francisco Botella Romero

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Rosa Burgos Peláez

Coordinadora Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

Alicia Calleja Fernández

Dietista-nutricionista. Tecnóloga de los alimentos. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León.

Marta Garaulet Aza

Catedrática de Fisiología. Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia.

M.^a del Castañar García Gómez

Médica Adjunta. Sección de Endocrinología y Unidad de Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Pedro Pablo García Luna

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Pilar García-Peris

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

Purificación Gómez Abellán

Posdoctoral del Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia.

Mar Juan Díaz

Médica Adjunta. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Miguel León Sanz

Profesor Titular de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Alfonso Mesejo Arizmendi

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Gabriel Olveira Fuster

Facultativo Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

José María Ordovás Muñoz

Director del laboratorio de Nutrición y Genómica del USDA-Human Nutrition

Research Center on Aging de la Universidad de Tufts (EE. UU.), Profesor de Nutrición y Genética. Director científico del Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación (IMDEA) e investigador colaborador senior en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid.

David J. Palao Serrano

Médico Interno Residente en Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

José Luis Pereira Cunill

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Antonio J. Pérez de la Cruz

Jefe de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Ainhoa Serrano Lázaro

Médica Adjunta. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

M.^a José Tapia Guerrero

Facultativo Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

M.^a Ángeles Valero Zanuy

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Cristina Velasco Gimeno

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

Alfonso Vidal Casariego

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León.

Presentación

En mayo de 2013

Constituye para nosotros un honor presentar este libro, que supone una actualización de distintos aspectos relacionados con la Nutrición Clínica.

El avance en el conocimiento sobre el papel de los nutrientes en distintas situaciones clínicas es incesante y no exento de controversias (glutamina, arginina, ω -3, antioxidantes), lo que supone un debate enriquecedor en busca de una mayor aproximación a sus funciones, más allá del hecho meramente nutritivo y que nos introduce en profundidad en el campo de la modulación de la inflamación, inmunidad, control del estrés oxidativo y envejecimiento, por señalar algunos ejemplos.

La selección de los temas tratados en esta obra se ha realizado en función de los avances que en el conocimiento de los distintos macro y micronutrientes se han realizado en los últimos años, con especial referencia a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica.

Las revisiones han sido encomendadas a profesionales de reconocido prestigio en el campo de la Bioquímica, Endocrinología, Nutrición y Medicina Intensiva, que han realizado una exhaustiva puesta al día sobre los distintos temas tratados en el texto y para los que no nos cabe más que nuestro más profundo agradecimiento.

Finalmente, nuestro recuerdo a Vegenat, S. A., promotora de esta publicación, sin cuyo patrocinio no sería una realidad.

Deseamos de todo corazón que esta publicación contribuya a actualizar los conocimientos sobre Nutrición Clínica del lector al que va dirigido.

Pedro Pablo García Luna

Antonio J. Pérez de la Cruz

Agradecimientos

*Nuestro más profundo agradecimiento a editores y autores
por el esfuerzo y el gran trabajo que han realizado.*

*Es un placer para VEGENAT poder poner en sus manos este libro,
que supone el presente y el futuro de la Nutrición Clínica
y que estamos seguros despertará su interés.*

**Departamentos Comercial y Marketing
VEGENAT, S.A.**

JUAN DÍAZ, MAR

Médica Adjunta. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Ciudad Real

MESEJO ARIZMENDI, ALFONSO

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia

SERRANO LÁZARO, AINHOA

Médica Adjunta. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Ciudad Real

Correspondencia: mesejo_alf@gva.es

Conceptos clave

- ✓ La síntesis y degradación proteica y la oxidación de los aminoácidos están estrechamente regulados para preservar la masa magra corporal, a través del recambio proteico.
- ✓ La calidad proteica se valora por su capacidad para proporcionar nitrógeno y aminoácidos, por la cantidad de nitrógeno proteico absorbido y retenido y por la influencia de la ingesta proteica en tejidos como músculo o hueso.
- ✓ En ciertas patologías como la sarcopenia y el hipercatabolismo de estrés, el peso de la malnutrición proteica es el que marca la evolución clínica a corto o medio plazo.
- ✓ La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y entre sus funciones destacan: síntesis proteica y de nucleótidos, mantenimiento del equilibrio ácido base, fuente de energía para tejidos de rápida multiplicación, efecto antioxidante y mejora de la sensibilidad a la insulina.
- ✓ La arginina es el único sustrato a partir del cual se forma óxido nítrico que, junto con otros productos de su metabolismo, determinan su importancia para la función endotelial, la cicatrización de heridas y el funcionamiento del sistema inmunológico.
- ✓ Los nucleótidos son derivados nitrogenados indispensables para la síntesis de ácidos nucleicos y actúan como la mayor fuente de energía orgánica.

INTRODUCCIÓN

Las proteínas son macromoléculas complejas, de elevado peso molecular, componente funcional y estructural principal de las células y con numerosas funciones en el organismo al que aportan nitrógeno (N₂) y aminoácidos (AA). Los aminoácidos son ácidos orgánicos que tienen un grupo amino (NH₂) y un grupo carboxilo (COOH) unidos entre sí por enlaces peptídicos. Constituyen la materia prima para la síntesis de las proteínas y son, al mismo tiempo, el punto final en su degradación metabólica para ser absorbidas. La proteína supone aproximadamente

el 17% de la masa corporal y, a pesar de su diversidad funcional, un 25% de ella es proteína estructural (colágeno, actina, miosina) y hemoglobina¹. Su contenido medio en nitrógeno se encuentra en un 16%, siendo este el elemento que se utiliza habitualmente para medir los cambios en la proteína corporal total, en función de la resta entre ingesta y excreción, dando como resultado un balance nitrogenado positivo (anabolismo) o negativo (catabolismo).

La proteína corporal se distribuye entre todos los órganos, pero mayoritariamente en el tejido muscular (40%)². Su importancia radica en que es la fuente principal de aminoácidos en situa-

ciones de estrés y su disminución representa una pérdida de proteína funcional. La proteína visceral (hígado, intestino...) representa el 10% del total corporal y, al contrario de lo que sucede con la proteína muscular, no se moviliza habitualmente en situaciones de estrés, ya que deben preservar las funciones vitales.

Pueden clasificarse en función del número de aminoácidos que contienen en oligopéptidos, de 2-20 AA, polipéptidos, de 20 a 50 AA y proteínas enteras con cadenas de más de 50 AA. Al mismo tiempo, los aminoácidos pueden clasificarse en función de su actividad biológica:

- a) *Esenciales*: los que el organismo es incapaz de sintetizar y los necesita para mantener sus estructuras. Incluye los nueve aminoácidos clasificados como dietéticamente indispensables en el humano adulto: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina.
- b) *Semiesenciales*: también llamados condicionalmente esenciales. El organismo los sintetiza en cantidades suficientes para cubrir los requerimientos básicos, pero en circunstancias especiales fisiológicas o patológicas, la producción es insuficiente y pueden transformarse en esenciales. Incluye arginina, glutamina, cisteína, cistina, taurina, prolina, tirosina.
- c) *No esenciales*: sintetizados en cantidad suficiente por el organismo. Incluye alanina, ácido aspártico, ácido glutámico.

La proteína es un macronutriente presente en los alimentos, cuya importancia radica en su capacidad de aportar aminoácidos para el mantenimiento de la proteína corporal y su incremento durante el crecimiento¹. Las proteínas dietéticas se encuentran tanto en productos animales como vegetales, estando presentes en proporciones variables en las diferentes fuentes alimenticias, difiriendo entre ellas en su composición y contenido de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos que componen una proteína constituye su estructura primaria, de vital importancia desde el punto de vista nutricional. En este sentido, la pérdida de proteína corporal se asocia con numerosas alteraciones patológicas y con un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Los aminoácidos se utilizan a través de secuencias metabólicas proteogénicas para la síntesis específica de proteínas corporales y, a través de secuencias metabólicas no proteogénicas, como precursores de otras sustancias nitrogenadas no proteicas, como hormonas peptídicas, neurotransmisores, ácidos nucleicos, glutatión o creatina. Además, los aminoácidos pueden sufrir una desaminación y su esqueleto carbonado ser utilizado en diferentes vías metabólicas energéticas, bien directamente como sustrato energético o indirectamente a través de la neoglucogénesis.

En consecuencia, es importante el conocimiento tanto del metabolismo proteico como de la calidad de las propias proteínas, así como de las consecuencias derivadas en el soporte nutricional, por una parte a nivel global, con lo que supone la malnutrición proteica, y por otra a nivel específico mediante el análisis de los principales aminoácidos que intervienen en todo el proceso.

METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS

Entendemos por metabolismo proteico el conjunto de las transformaciones químicas que sufren los nutrientes en el organismo, una vez superados los procesos de digestión y absorción, y que produce reacciones que se utilizan sobre todo para obtener energía (catabolismo) o para formar biomoléculas *de novo* a partir de esa energía (anabolismo)².

El mantenimiento de las reservas de proteína corporal en un nivel adecuado forma parte de la homeostasis proteica, ya que no son metabólicamente inertes, sino que se encuentran en estado permanente de desmembración y reconstrucción, constituyendo lo que se conoce como remplazo o recambio proteico, indicativo de que la proteína orgánica se encuentra en un equilibrio dinámico que contribuye a la citada homeostasis³.

La síntesis y degradación proteica y la oxidación de los aminoácidos, están estrechamente regulados para preservar la masa magra corporal del individuo. Así, el recambio proteico puede considerarse como la suma de ambas: una mayor síntesis, que indica un estado anabólico con aumento de masa magra; y una mayor degradación, un estado catabólico con reducción de masa magra.

En la práctica, las proteínas corporales sufren un proceso continuo de síntesis y degradación en todos los tejidos. Sin embargo, la velocidad del recambio proteico endógeno puede ser muy variable y su vida media puede oscilar desde unas pocas horas (alguna proteína hepática) hasta un año (colágeno del tejido conectivo), aunque la vida media de una proteína concreta en los diferentes órganos es generalmente similar. Diferentes factores influyen en este recambio, como edad, envejecimiento, estado nutricional, ejercicio, crecimiento, composición corporal (masa magra, masa grasa) e hipercatabolismo secundario a la enfermedad. Es posible evaluar la tasa de recambio proteico mediante técnicas isotópicas como con ¹⁵N-glicina, midiendo en orina los dos productos finales de la oxidación proteica, ¹⁵N-urea y ¹⁵N-amonio y gracias a un sencillo modelo³ calcular el flujo y la tasa media de síntesis y degradación proteica.

La magnitud de la síntesis proteica diaria en el adulto, es 3-4 veces mayor que la ingesta proteica, lo que es indicativo de un eficiente reciclaje de aminoácidos desde la reserva de aminoácidos libres, proceso que está estrechamente regulado⁴. En este sentido, los AA derivados de la hidrólisis de las proteínas se transforman en una activa reserva intracelular, aunque no deja de ser

una reserva metabólica de tamaño limitado, pudiendo seguir tres caminos principales (Fig. 1):

- Pueden ser utilizados para la síntesis de nuevas proteínas endógenas y otras sustancias nitrogenadas biológicas.
- Pueden ser oxidados por el organismo con la producción de urea, amonio y CO₂
- Pueden transformarse en otros compuestos, por ejemplo, a través de la gluconeogénesis.

Debe resaltarse que las proteínas no se almacenan como tales en los tejidos corporales, cuando se aumenta el aporte exógeno, sino que el excedente de AA es oxidado y se utiliza como sustrato energético, a diferencia de la glucosa y los ácidos grasos que son almacenados en hígado, músculo y tejido adiposo. En contraposición, se constata que aumentando el ejercicio físico, particularmente de fuerza y resistencia, puede conseguirse un aumento de la reserva proteica en el músculo esquelético.

El hígado produce urea, en el llamado ciclo de la urea, como producto final del metabolismo de las proteínas, eliminándose por orina con una relación directa, a mayor aporte proteico mayor eliminación de urea⁵. Pero también,

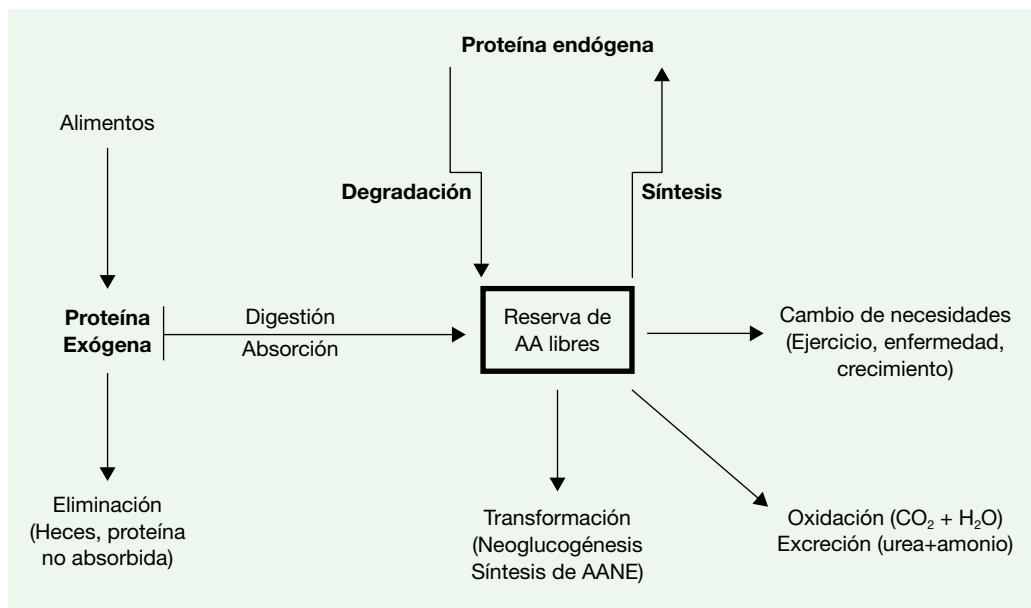


Figura 1. Mecanismos de recambio proteico. AA: aminoácidos; AA NE: aminoácidos no esenciales.

a mayor hipercatabolismo proteico, mayor eliminación de urea. De esta forma, la urea juega un importante papel en el metabolismo de los compuestos nitrogenados, siendo la sustancia que contiene la mayor cuantía de nitrógeno (alrededor del 85% del total) en la orina, estando el resto en el amonio y la creatinina. Un aporte proteico excesivo (2-3 g/kg/d) incrementa de forma modesta el nitrógeno ureico plasmático, pero en cuantía importante, la excreción total de urea urinaria. La síntesis de urea requiere energía aunque, sin embargo, para la ureagénesis se requiere menos del 20% de la energía derivada del metabolismo de los aminoácidos, lo que explica parcialmente el elevado efecto termogénico de la ingesta proteica⁶.

La neoglucogénesis es una fuente alternativa de glucosa cuando los aportes de hidratos de carbono, tanto endógenos como exógenos, son escasos. Desde un punto de vista bioquímico, la secuencia metabólica de la neoglucogénesis no es simplemente el reverso de la secuencia glicolítica, sino que más bien las condiciones fisiológicas que estimulan la neoglucogénesis también inhiben simultáneamente la glicólisis, y viceversa, indicativo de que ambas secuencias metabólicas se controlan de forma recíproca. Sin embargo, aunque la glicólisis se produce de forma

general, la neoglucogénesis se confina en el hígado y el riñón. La hormona clave que regula la transformación metabólica de los aminoácidos en glucosa, en hígado y riñón, es el glucagón que, entre otras funciones, realiza su efecto en la estimulación de la ureagénesis hepática, induciendo una pérdida moderada de nitrógeno.

El proceso de la neoglucogénesis conduce a una movilización del tejido muscular para la producción de glucosa, aunque otros sustratos están involucrados en este proceso, como el glicerol y el lactato (Fig. 2). El costo energético de este proceso es materia de debate. Se ha constatado⁷ que el aporte de una dieta hiperproteica, libre de hidratos de carbono, incrementa la neoglucogénesis, lo que puede explicar el 42% del aumento en el gasto energético en el proceso. El costo energético de la neoglucogénesis se estima alrededor del 33% del valor energético de la glucosa producida, lo que realza la complejidad de la interacción metabólica proteína-energía, incluyendo niveles moleculares y celulares, y que cualquier cambio en el aporte energético puede conllevar un cambio en la utilización proteica neta, cuya magnitud dependerá tanto del porcentaje de desviación respecto de los requerimientos, como de la situación basal y estado nutricional del sujeto.

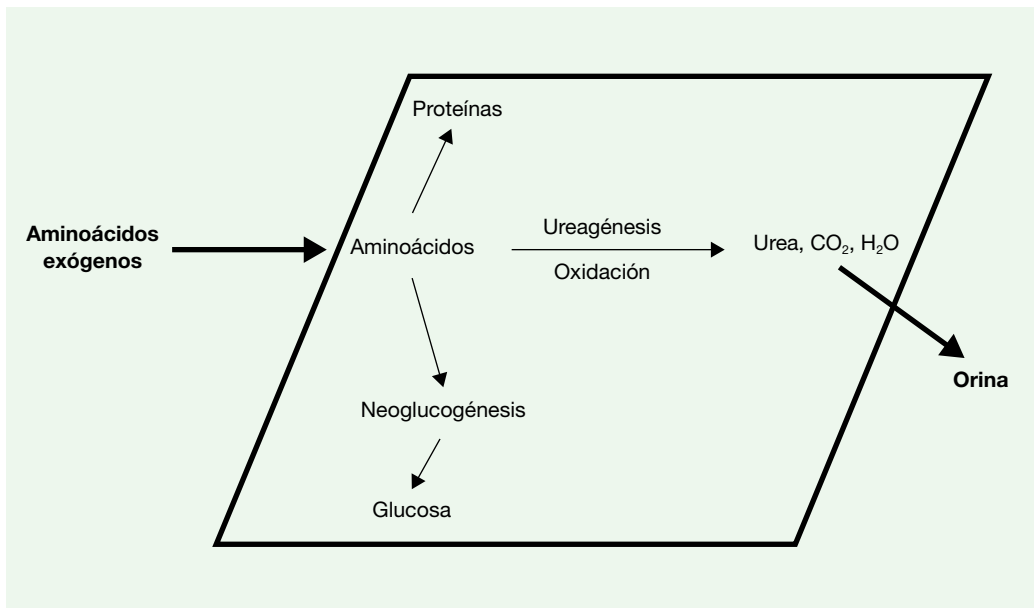


Figura 2. Ureagénesis, neoglucogénesis y oxidación de aminoácidos en el hígado.

CALIDAD PROTEICA

Un aspecto importante a tener en cuenta es la calidad de la proteína nutricional, lo que se relaciona con la capacidad de las variadas fuentes proteicas en alcanzar las diferentes funciones asociadas con el suministro al organismo de nitrógeno y aminoácidos.

En la práctica, existen diferentes marcadores y propuestas para evaluar la calidad nutricional de los alimentos en general y de las diferentes proteínas dietéticas en particular⁸. Un primer grupo se relaciona con la retención y balance nitrogenado e incluye la utilización proteica neta, la eficiencia nitrogenada o la concentración de aminoácidos indispensables. Otro grupo se relaciona con la respuesta funcional y metabólica a la ingesta proteica e incluye el análisis del metabolismo específico de tejidos diana, como el músculo o el hueso o la respuesta específica de ciertas hormonas, como insulina. Estos marcadores intentan explicar las diferentes y específicas funciones metabólicas de nitrógeno y aminoácidos, relacionadas tanto con las secuencias metabólicas proteogénicas como con las no proteogénicas.

Fuente proteica y aminoácidos indispensables

El valor nutricional de las proteínas dietéticas se relaciona con su capacidad para proporcionar los requerimientos de nitrógeno y aminoácidos indispensables para compensar, en un balance adecuado, las pérdidas diarias de nitrógeno,

para el mantenimiento de los tejidos y para la síntesis de sustancias nitrogenadas no proteicas. En consecuencia, el contenido y utilización de los aminoácidos dietéticos indispensables se considera como un valioso criterio para la evaluación de la proteína y de la fuente proteica y su capacidad para satisfacer los requerimientos de aminoácidos.

Los requerimientos proteicos del adulto se han definido como la menor ingesta proteica que consigue el equilibrio nitrogenado (balance nitrogenado cero)⁹. Para un adulto, se encuentra entre 0,66 g/kg/d (mínimo) y 0,85 g/kg/d. Sin embargo, los requerimientos también pueden aplicarse a cada uno de los nueve aminoácidos indispensables y, por tanto, depender de la calidad proteica y su contenido en aminoácidos. Las diferentes fuentes proteicas no solo deben cumplir el aspecto cuantitativo sino también el cualitativo.

El patrón de aminoácidos de referencia (mg/g de proteína) se calcula, para cada grupo de edad, dividiendo los requerimientos para cada aminoácido (mg/kg/d) por los requerimientos medios de aporte proteico (g/kg/d) (Tabla I).

Este patrón de aminoácidos indispensables se utiliza en la evaluación de la calidad proteica de acuerdo con la propuesta del *Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score* (PDCAAS)⁸. Consecuentemente, la composición en aminoácidos indispensables de las diferentes fuentes proteicas se compara con el patrón de referencia, para cada uno de los aminoácidos, asumiendo que este aporta los requerimientos ajustados.

TABLA I Requerimientos de aminoácidos (mg/g de proteína)

Aminoácidos	< 1 año	1-10 años	11-18 años	Adulto
Histidina	20	18-16	16	15
Isoleucina	32	31	30	30
Leucina	66	63-61	60	59
Lisina	57	52-48	48-47	45
Metionina+cisteína	28	26-24	23	22
Fenilalanina+tirosina	52	46-41	41-40	30
Treonina	31	27-25	25-24	23
Triptófano	8,5	7,4-6,6	6,5-6,3	6
Valina	43	42-40	40	39

tados en función de la edad. Hay que resaltar que el PDCAAS corrige el contenido en aminoácido en función de la digestibilidad de la proteína, de tal forma que si es < 1 indica que, como mínimo en un aminoácido, es una proteína restrictiva o limitante, mientras que si es ≥ 1 indica que no hay ningún tipo de limitación y se trata de una proteína completa

La digestibilidad de la proteína es relativamente alta en el adulto (Tabla II), entre el 85% (maíz) y el 97% (huevo). Las proteínas de origen animal no tienen aminoácidos indispensables limitantes, mientras que las de origen vegetal la poseen en menor o mayor grado. Se puede decir así que el valor cualitativo proteico es superior en las de origen animal (carne, leche, huevo) respecto de las de origen leguminoso (soja) y estas respecto de las de origen cereal (arroz, trigo, maíz), si bien es cierto que la proteína de soja tiene un PDCAAS próximo a uno.

Fuente proteica y eficiencia en la utilización nitrogenada

La eficiencia nutricional de una proteína puede ser determinada por la cantidad de nitrógeno proteico que es absorbido y retenido por el organismo y que es capaz de balancear positivamente sus pérdidas diarias, tanto en la salud, como en estados fisiológicos especiales (embarazo, lactancia), como en la enfermedad. La utilización proteica neta (UPN) es el porcentaje de nitrógeno ingerido que es retenido por el organismo. Sin embargo, su valor podrá ser real o

solo aproximado dependiendo del método utilizado para su evaluación, lo que es importante para determinar precisamente la eficiencia del aporte proteico y la calidad de la fuente proteica.

La medición de las pérdidas intestinales o urinarias, mediante fórmulas o derivadas de ecuaciones de regresión lineal, que relacionan la retención del nitrógeno ingerido con diferentes niveles de ingesta proteica, son solo métodos aproximativos. Directamente, se ha determinado utilizando aminoácidos o proteínas dietéticas marcadas¹⁰. Sabemos que la fase posprandial es crítica para la utilización de la proteína, ya que la retención inmediata del nitrógeno proteico representa una fidedigna aproximación para la evaluación de la eficiencia proteica. En esta fase, la utilización real del nitrógeno proteico se ha medido usando proteína ¹⁵N-marcada o infusión de leucina ¹³C-marcada. Un valor medio de UPN del 70% puede considerarse como recomendable en sujetos sanos, pero que puede modificarse por diferentes factores como la propia dieta, condiciones fisiológicas especiales o la enfermedad. En el adulto sano, los valores posprandiales de utilización proteica oscilan del 75%-93% para proteínas de alta calidad o valor biológico, como la leche y 63%-66% para proteínas con más bajo valor biológico como el trigo. Estos valores se correlacionan directamente con el PDCAAS, particularmente cuando se compara la proteína de origen lácteo con la proteína de origen leguminoso.

La calidad proteica y su eficiencia afecta a la distribución y a la utilización metabólica de los

TABLA II Valores de digestibilidad y PDCAAS de fuentes proteicas en adultos

Fuente proteica	Digestibilidad (%)	PDCAAS (%)	AA limitantes
Alimentos animales			
Huevo	97	130	
Leche, queso	95	130	
Proteína sérica	97	130	
Carne, pescado	94	140	AARR
Alimentos vegetales			
Soja	91	99	Metionina+cisteína
Arroz	88	55	Lisina
Trigo	86	54	Lisina
Maiz	85	58	Lisina

PDCAAS: Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score; AA: aminoácidos; AARR: aminoácidos ramificados.

aminoácidos en el territorio esplácnico (intestino, hígado) y en los tejidos periféricos (músculo). Tanto el perfil de aminoácidos de la proteína como su cinética de liberación plasmática pueden modular la captación posprandial esplácnica y periférica de los aminoácidos¹¹. Aumentando la ingesta proteica aumenta su catabolismo esplácnico y se mantiene prácticamente invariable su anabolismo esplácnico, descendiendo su anabolismo periférico. Esta propuesta coincide con el valor cualitativo proteico obtenido con el PDCAAS: superior con las proteínas de origen animal respecto de las de origen leguminoso y de estas respecto de las de origen cereal.

Ingesta proteica y respuesta tisular y hormonal

Son numerosos los estudios publicados que intentan establecer la relación entre la ingesta proteica ajustada a los requerimientos y su influencia en tejidos como el músculo o el hueso y en la homeostasis de glucosa e insulina. La cuestión es si un aumento en los aportes de aminoácidos, en concreto leucina, o proteínas, puede mejorar la masa muscular o la masa ósea.

Sabemos que se requiere un aporte proteico suficiente para el anabolismo y la síntesis de proteína muscular, su mantenimiento y la mejora de su actividad contráctil. Los aminoácidos son los componentes clave para estimular el anabolismo proteico general, la masa muscular esquelética y el anabolismo muscular neto¹². Los aminoácidos de cadena ramificada (AARR), leucina, valina e isoleucina, y particularmente la leucina, se ha constatado que actúan como marcadores para la síntesis proteica muscular, tanto *in vivo* como *in vitro* en modelos animales¹³. Sin embargo, no hay claros resultados de que aportes proteicos por encima de las recomendaciones habituales de 0,8-1 g/kg/d, modulen a largo plazo la masa muscular esquelética en adultos sanos no ancianos. Además, en este grupo de población no atletas, no hay clara evidencia de que la suplementación crónica con leucina por encima de los requerimientos habituales (39 mg/kg/d) sea eficiente para potenciar la masa muscular.

En el anciano, diversos estudios concluyen que los requerimientos proteicos pueden ser mayores que en el adulto más joven, particular-

mente cuando se asocia con la inactividad, ya que se asume una menor eficiencia en la utilización proteica. Sin embargo, no existe una clara evidencia de este hecho, ya que también se ha constatado una similitud en los balances de nitrógeno entre ambos grupos de población¹⁴, aunque sí se ha comprobado que la realización de ejercicio aumenta la síntesis proteica muscular por estimulación de la disponibilidad de aminoácidos y proteínas. Incluso se ha constatado que, en el anciano, un aumento solamente de los aportes proteicos no provoca cambios en la composición corporal o en la masa magra muscular a no ser que se acompañe de programas de actuación física.

Está generalmente aceptado que una deficiencia proteica aumenta el riesgo de fragilidad ósea y de fractura, y la densidad mineral ósea se correlaciona directamente con la ingesta proteica, particularmente en grupos de población especiales (niños, mujeres premenopáusicas, embarazadas) y ancianos. Sin embargo, sigue siendo controvertido y necesita ser confirmado si un aumento de los aportes por encima de las necesidades básicas, además de la calidad de la proteína administrada, consigue mejorar la densidad mineral ósea.

Los aportes proteicos y la calidad de la proteína influyen en la secreción y sensibilidad a la insulina en el adulto. Las dietas hiperproteicas pueden acompañarse de la estimulación pancreática, con producción de glucagón e insulina, elevado recambio del glucógeno y estimulación de la gluconeogénesis. Así, la ingesta proteica se correlacionaría con la respuesta insulínica a la glucosa como resultado de su estímulo secretorio¹⁵. Sin embargo, no todas las investigaciones al respecto coinciden en ese planteamiento, habiéndose obtenido resultados contradictorios en cuanto a la sensibilidad periférica a la insulina, constatándose que con aportes hiperproteicos pero normocalóricos o, incluso, hipocalóricos, se consigue una mejor respuesta respecto a la sensibilidad a la insulina y a la tolerancia glucémica, con independencia de la posible pérdida de peso¹⁶.

MALNUTRICIÓN PROTEICA

Aunque en la práctica es difícil separar la malnutrición proteica de la malnutrición caló-

rica o de la malnutrición calórico-proteica y, de hecho, en la mayor parte de los casos están ambas presentes en mayor o menor grado, se considera que en ciertas patologías el peso de la malnutrición proteica es el que marca la evolución clínica a corto o medio plazo. En este sentido, son suficientemente paradigmáticas las que tienen su origen en la sarcopenia y en el hipermetabolismo de estrés.

Sarcopenia

El envejecimiento se asocia con diferentes cambios fisiológicos y metabólicos que pueden contribuir a alterar los requerimientos proteicos en el anciano. Uno de los más significativos es la disminución de la proteína corporal, que se manifiesta como un descenso de la masa magra corporal a expensas de una disminución de la masa muscular esquelética y de la potencia y fuerza muscular. Este hecho se conoce como sarcopenia, término acuñado en 1989 por Rosenberg.

La sarcopenia aumenta el riesgo de dependencia y conduce a una disminución de la reserva de órganos y sistemas que los hacen más vulnerables a cualquier agresión externa. Se considera que una pérdida del 30% limita el funcionamiento normal de un órgano, pudiendo llegar a su fallo total cuando alcanza el 70%. La pérdida fisiológica a partir de los 45 años se establece en un 12%-15% por cada década hasta los 80 años y la prevalencia en un 50% en los mayores de 80 años¹⁷. Sin embargo, la cuantificación de la pérdida de masa muscular es con frecuencia conflictiva, ya que los métodos más exactos, como la resonancia o la tomografía tienen un coste elevado, por lo que en la clínica se utilizan como alternativas la radiometría de absorción dual (DEXA) que valora el contenido mineral, la masa grasa y masa magra del organismo, y la bioimpedancia, basada en la medición de la conductividad tisular.

En la fisiopatología de la sarcopenia¹⁸ se implican factores relacionados con el sistema nervioso central (SNC), el músculo, sistema endocrino-hormonal, el propio estilo de vida y la actividad física, así como una inadecuada ingesta que puede contribuir a agravar la pérdida de masa magra corporal¹⁹. Respecto del SNC, existe una progresiva pérdida de motoneuronas

alfa de la médula espinal a lo largo de la vida, lo que disminuye la eficiencia de las unidades motoras con la correspondiente disminución de la potencia muscular, efecto que se puede compensar parcialmente con el ejercicio físico. Simultáneamente, disminuye la masa muscular²⁰, por disminución de las miofibrillas de miosina, lo que conlleva la afectación de la calidad contráctil del músculo, así como los niveles de hormonas anabolizantes (GH, testosterona, estrógenos) que unido al sedentarismo propio del anciano, hace que disminuyan los efectos tróficos sobre el músculo y conduzca a atrofia muscular y sarcopenia.

Son numerosos los esfuerzos realizados para el tratamiento de esta entidad. Con independencia de los enfoques orientados a la administración de testosterona, anabolizantes, estrógenos, HGH o ejercicio físico, una de las dianas terapéuticas es la suplementación proteica.

Lo primero que se intenta dilucidar es la fuente proteica óptima. Sabemos que hay una menor inhibición del catabolismo proteico en el estado posabsortivo con una fuente proteica vegetal, respecto de una animal, lo que provoca una menor síntesis proteica. Además, la velocidad en la digestión y absorción del complejo proteína/aminoácido aumenta la eficiencia proteica, por eso, la proteína del suero, de absorción rápida, es más eficiente que la caseína, de absorción lenta²¹.

La respuesta anabólica del músculo esquelético está favorecida, además de por la ingesta proteica y la acción insulínica, por la actividad física. Hay suficiente evidencia de que, el ejercicio físico contra resistencia, aumenta la tasa de síntesis proteica muscular, e induce la hipertrofia muscular incluso en el anciano, contribuyendo al mantenimiento de la masa y la función muscular.

Diferentes investigaciones se han centrado en la modificación de los aportes proteicos, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. Parece que las recomendaciones actuales de 0,8 g/kg/d son manifiestamente insuficientes para el mantenimiento de la masa muscular en el anciano, sugiriéndose que aportes discretamente mayores, alrededor de 0,9-1,2 g/kg/d pueden ser más efectivos, aunque no se conoce con exactitud la cuantía más recomendable, tanto si se asocia ejercicio como si no se hace.

Desde el punto de vista cualitativo, se han realizado estudios con modificaciones de la dieta mediante la suplementación con aminoácidos o derivados como glutamina, creatina y aminoácidos esenciales (AAEE). Se ha constatado que en el anciano, la síntesis de proteína muscular es menos sensible a la adición de pequeñas cantidades de AAEE (7,5 g) que en el joven, mientras que dosis más elevadas (15-25 g) son capaces de estimular la síntesis proteica muscular de forma similar al joven²². Sabemos que los aminoácidos de cadena ramificada (AARR), particularmente la leucina²³, interfieren en los mecanismos serotoninérgicos cerebrales, con lo que en ese sentido podrían tener algún papel anticatabólico, favoreciendo la síntesis proteica. En ancianos, se ha conseguido un aumento de la masa magra libre de grasa con la administración de un metabolito activo de la leucina, el beta-hidroxi-beta-metilbutirato cálcico (HMB), asociado a vitamina D, aunque no está claro si ese aumento en masa magra se acompaña siempre de un aumento significativo en la función de diversos grupos musculares.

Hipermetabolismo de estrés

Sabemos que la proteína se almacena en el tejido visceral y en el músculo, principalmente músculo esquelético, constituyendo la masa magra corporal o masa libre de grasa, siendo su disminución un importante marcador de malnutrición proteica, lo que se asocia con numerosas complicaciones. Mediante técnicas isotópicas de activación de neutrones, se ha comprobado un descenso de la masa proteica corporal total en los pacientes graves con estrés metabólico²⁴. En la sepsis y el trauma graves, la pérdida proteica se produce a expensas de la masa magra esquelética en un 65%-70% en los primeros 10-15 días respectivamente y solo posteriormente se afecta de forma prioritaria la proteína visceral. Este comportamiento se ha constatado también en otros tipos de pacientes con estrés metabólico, poniendo de reflejo el descenso de la masa proteica durante la enfermedad grave, que además es difícil de compensar con el soporte nutricional especializado. En estas situaciones de agresión, la excreción nitrogenada urinaria aumenta, en cuantías que pueden ir desde los 18-20 g/d en la sepsis hasta los cerca

de 30-50 g/d en el politraumatismo grave o en el quemado.

Durante la enfermedad grave hay pues un aumento del catabolismo proteico entre el 25%-125% y, en menor grado, un aumento en la síntesis proteica entre el 16%-47% (proteínas de fase aguda, reparación de las heridas, respuesta inmune etc...) lo que conduce a un balance nitrogenado negativo y a una inhibición de la captación de aminoácidos por el músculo, junto con un aumento en el flujo de aminoácidos desde la periferia al hígado. En la agresión, el 50% del nitrógeno de los AA liberados por el músculo están suministrados por la glutamina y la alanina, con participación de los aminoácidos ramificados (AARR)²⁵. La acelerada pérdida proteica resultante se asocia con una compleja interacción neuronal, inflamatoria y hormonal, principalmente en músculo esquelético, y supone la activación de la secuencia metabólica del sistema proteolítico ubiquitina-proteasoma⁵.

Con frecuencia, en la mayoría de los estudios se prioriza el balance energético sobre el impacto del aporte proteico en la proteína corporal total. Clásicamente, se ha constatado que, a igualdad de administración calórica, los aportes de cuantías progresivamente creciente de proteínas no consiguen un beneficio lineal en la eficiencia nitrogenada, consiguiéndose el efecto óptimo con aportes de alrededor de 1,5 g/kg/día²⁶. Asimismo, al contrario de lo que sucede en el individuo sano, la infusión de aminoácidos a 0,2 g de N₂/kg/d (1,25 g de proteínas/kg/d) en el paciente grave no es capaz de incrementar las concentraciones arteriales y revertir el flujo de aminoácidos desde el músculo esquelético al hígado²⁷. En sentido contrario, el suministro de elevadas cantidades de proteínas, por encima de 2,5 g/kg/día, conduce a un aumento en la oxidación de los aminoácidos y la formación de urea, lo que puede ser contraproducente para mantener una adecuada función renal en el paciente grave sin hemoperfusión veno-venosa continua.

El papel esencial del soporte nutricional en la enfermedad grave o crítica es proteger el volumen y la función de la masa magra corporal, mejorar la evolución (morbimortalidad) y la estancia, así como proporcionar nutrientes adecuados que prevengan de la desnutrición calórico-proteica y de sus efectos negativos. Aunque el aporte proteico adecuado en el paciente hi-

permetabólico sigue siendo motivo de debate, se establece que en líneas generales debe estar entre 1,2-1,5 g/kg/d, con un aporte calórico total de 20-25 kcal/kg/d que en la fase de estabilización (a partir del 5.º día) puede aumentarse a 25-30 kcal/kg/d²⁸⁻³⁰, tanto con nutrición enteral como con nutrición parenteral.

Un caso especial es el paciente obeso crítico. Se ha comprobado que dichos pacientes, como respuesta al estrés metabólico, tienen igual riesgo de depleción nutricional que el paciente no obeso, pudiendo desarrollar una malnutrición energético-proteica, con una acelerada degradación de masa muscular³¹. El primer objetivo del soporte nutricional en estos pacientes debe ser minimizar la pérdida de masa magra y realizar una evaluación adecuada del gasto energético. La evidencia actual sugiere que la nutrición hipocalórica puede mejorar los resultados, en parte debido a una menor tasa de complicaciones infecciosas y a un mejor control de la hiperglucemia, junto con un aumento del aporte proteico para evitar la rápida pérdida de masa magra, por lo que la nutrición hipocalórica e hiperproteica, tanto enteral como parenteral, debe ser la práctica estándar en el soporte nutricional del paciente obeso crítico si no hay contraindicaciones para ello. Las recomendaciones generalmente admitidas se centran en no exceder el 60%-70% de los requerimientos o administrar 11-14 kcal/peso actual/día o 22-25 kcal/kg peso ideal/día, con 2-2,5 g/kg peso ideal/día de proteínas.

Como veremos posteriormente con más detalle, en algunas patologías está indicada la farmacnutrición con aminoácidos y compuestos nitrogenados como glutamina, arginina, taurina, nucleótidos, etc., cambiando el simple concepto de soporte nutricional por el de soporte nutro-metabólico³², con especial atención al aporte proteico, no solo cuantitativo sino también cualitativo, aunque no está claro si sus posibles be-

neficios se producen a través de su impacto en la proteína corporal total y en su recambio o a través de otros mecanismos de tipo inmunológico y hormonal.

AMINOÁCIDOS Y COMPUESTOS NITROGENADOS EN EL SOPORTE NUTRICIONAL

Glutamina

La glutamina es el aminoácido libre más abundante del organismo, tanto intracelular como extracelular. Posee un gradiente intracelular 30:1 respecto al plasma y representa el 50% del total de los aminoácidos del organismo. Es un aminoácido condicionalmente esencial porque, aunque puede ser sintetizado por la mayoría de las células del organismo, en situaciones de estrés como la sepsis, cirugía mayor o grandes quemados, la producción endógena no cubre las necesidades y se debe realizar un aporte extrínseco. En las situaciones previamente citadas, puede llegar a disminuir hasta un 50% y se asocia con un aumento de la mortalidad³³.

En su estructura presenta dos cadenas nitrogenadas constituidas por un grupo amino y otro amido, que lo convierten en un importante dador de nitrógeno en el organismo. En su metabolismo intervienen dos enzimas: la glutamino-sintetasa y la glutaminasa. La primera de ellas se encarga de la síntesis a partir de glutamato y amonio, mientras que la glutaminasa se encarga de regular la degradación de la glutamina, dando lugar a sus precursores: glutamato y amonio (Fig. 3).

Tanto la glutamino-sintetasa como la glutaminasa se encuentran presentes en casi todas las células del organismo pero, dependiendo que predomine una u otra, los tejidos son productores o consumidores de glutamina. La glu-

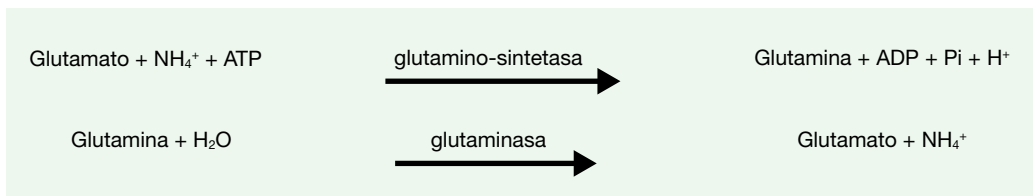


Figura 3. Metabolismo de la glutamina. NH_4^+ : ión amonio; ATP: adenosin trifosfato; ADP: adenosin difosfato; H_2O : agua; H^+ : ión hidrógeno; Pi: fosfato iónico.

tamino-sintetasa predomina principalmente en el músculo esquelético y la glutaminasa lo hace en el hígado. Por ello, la principal fuente de glutamina se encuentra en el músculo esquelético, aunque el pulmón y el cerebro también contribuyen a su producción. Desde estos tejidos es liberada a la sangre y transportada a los diferentes órganos y tejidos.

En condiciones normales, la glutamina es captada principalmente por el intestino (tanto por la mucosa como por el tejido linfóide asociado) y, en menor medida, por otros órganos como el riñón, el hígado y las células del sistema inmunitario.

En diferentes situaciones clínicas, se produce una modificación del flujo normal de glutamina entre órganos y sistemas. Por ejemplo, en situaciones de enfermedad grave o infecciones, el hígado se convierte en el principal receptor, a costa del intestino, y el riñón se convierte en liberador de glutamina, junto con el músculo esquelético y el pulmón. En otras situaciones, como el ejercicio extenuante, el estrés quirúrgico o con la administración de corticoides, se produce un aumento en la captación de glutamina por el intestino.

La glutamina participa en gran cantidad de procesos relacionados con el metabolismo intermediario por lo que posee múltiples funciones metabólicas. Entre las más relevantes, se encuentran:

1. Transportador de nitrógeno entre órganos y tejidos. Permite la síntesis de nucleótidos, por ser precursor de las bases purínicas y pirimidínicas, y de otros aminoácidos como la alanina, el aspartato y los amino azúcares. Además, participa en la síntesis de ácidos grasos y proteínas.
2. Interviene en el mantenimiento del equilibrio ácido-base en el riñón al ser un sustrato en la formación de amonio.
3. Es la fuente de energía primordial para multitud de células y tejidos de rápida multiplicación, como las células del epitelio intestinal y del sistema inmunitario, así como para las células cardíacas³⁴.
4. Interviene en la gluconeogénesis, tanto hepática como renal, donde puede actuar como sustrato precursor de la misma y como regulador de la expresión y actividad de la enzima clave de la gluconeogénesis³⁴.

5. Interviene en procesos de antioxidación, por ser precursor del glutatión, que actúa como el más importante regulador del potencial redox celular.
6. Es precursora de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central, como el glutamato (neuroexcitador) y el ácido gammahidroxibutírico (neuroinhibidor).
7. Está relacionada con la prevención de la resistencia a la insulina en situaciones de estrés, lo que favorece un mejor control de los niveles de insulina y glucosa plasmáticos³⁵.

La glutamina ha sido ampliamente estudiada en el paciente grave o crítico, donde se han propuesto cuatro mecanismos principales de acción a través de los cuales se intentan explicar los efectos beneficiosos con su administración³⁶ (Tabla III).

1. *Protección tisular.* Se consigue mediante el aumento de las proteínas del *shock* térmico o HSP (*heat shock protein*), previniendo la disfunción de la barrera intestinal y la apoptosis celular. Las proteínas del *shock* térmico o HSP, expresadas por los leucocitos, son esenciales para la supervivencia celular en situaciones de estrés. En estudios realizados en humanos³⁷, se ha observado que la administración de glutamina mejora la expresión de las HSP y la morbi-mortalidad.

En lo que se refiere a la prevención de la disfunción de la barrera intestinal, se ha demostrado que la administración de glutamina, tanto parenteral como enteral, puede prevenir y mejorar el aumento de la permeabilidad intestinal, en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal o expuestos a quemaduras graves.

La apoptosis celular se favorece, a la larga, con la privación de la glutamina; por el contrario, unos niveles adecuados de glutamina, facilitan la activación de las vías adaptativas de respuesta al estrés, favoreciendo así la supervivencia celular. La mayor parte de estos efectos se han observado *in vitro*, por lo que son necesarios más estudios para determinar el papel de la glutamina en la apoptosis celular *in vivo*.

TABLA III Mecanismos de acción de la glutamina en el paciente crítico

Protección tisular	Mejoría en la expresión de las HSP Atenuación de la disfunción de la barrera GI Reducción de la apoptosis celular
Regulación inmune/inflamatoria	Disminución en la liberación de citoquinas Atenuación en la activación de la kinasa del factor nuclear κ B inducida por el estrés
Preservación de las funciones metabólicas tisulares en el estrés	Mantenimiento de los niveles de ATP pos sepsis o isquemia/reperfusión
Antioxidante/atenuación de la expresión de la iNOS	Mejoría en los niveles de GSH posagresión Atenuación de la activación de iNOS tras sepsis e isquemia/reperfusión

HSP: *Heat Shock Proteins*; GI: gastrointestinal; FN: factor nuclear; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducida; GSH: glutatión en forma reducida.

2. *Regulación inmune/inflamatoria*. Los mecanismos principales son la atenuación de diferentes vías de inflamación como la del factor nuclear- κ B y las relacionadas con la liberación de citoquinas proinflamatorias. Pero además, actúa en otras vías de la inflamación como la de las MAPK, de las siglas en inglés *Mitogen-activated protein kinases* o protein-quinasas activadas por mitógenos, que intervienen en la génesis de la respuesta inflamatoria.

A nivel intestinal también se ha observado que la glutamina induce al PPAR- γ (de las siglas en inglés *Peroxisoma proliferator-activated receptor* o receptor del proliferador activado del peroxisoma), que se considera como un regulador endógeno de la inflamación intestinal en situaciones de isquemia/reperfusión. El PPAR- γ tiene un efecto protector por el control que ejerce sobre la expresión de genes relacionados con la inflamación y en concreto con la inhibición de vías proinflamatorias como el FN- κ B³⁶.

3. *Preservación de las funciones metabólicas tisulares en el estrés*. La glutamina tiene la capacidad de mejorar el control glucémico mediante diferentes mecanismos^{34,35}: disminución de la resistencia por parte de los tejidos periféricos a la acción de la insulina; mejor utilización de la glucosa y de su producción hepática; aumento de insulina a través de productos de su metabolismo, glutamato y glutatión, que actúan

como estimulantes de la secreción de insulina en las células beta del páncreas; estimulación de la gluconeogénesis intestinal; y por su efecto sobre el metabolismo lipídico, inhibición de la oxidación de los ácidos grasos y la lipólisis y, con ello, la atenuación de la resistencia a la insulina generada por estos.

4. *Antioxidante/atenuación de la expresión de la iNOS*. El efecto antioxidante de la glutamina se consigue principalmente a través de una disminución de la síntesis de óxido nítrico, por inactivación de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y con el aumento de los niveles de glutatión que es un potente antioxidante celular.

La glutamina en una solución acuosa, en su forma libre o nativa, es muy inestable y tiene muy baja solubilidad en agua por lo que, para una adecuada administración, se debe utilizar en forma de dipéptidos: L-alanil-glutamina (Ala-Gln) y L-glicil-glutamina (Gly-Gln). Ambos dipéptidos son muy solubles y estables con la esterilización por calor, lo que permite una prolongada conservación. Además, se hidrolizan fácilmente tanto intra como extracelularmente y permiten la utilización de glutamina libre casi al 100%.

Con la administración intravenosa, la distribución es uniforme por todo el organismo, aumentando los niveles plasmáticos de forma casi inmediata, siendo utilizable por todas las células del

organismo, incluidas las intestinales. Administrada vía enteral, se absorbe de forma casi inmediata en la parte superior del intestino delgado y, alrededor del 50% de la cantidad administrada, será utilizada por el sistema esplácnico, incluyendo al intestino (tanto enterocitos como el sistema inmunológico asociado) y al hígado. También se ha observado que, dependiendo de la vía de administración (enteral o parenteral), se produce una respuesta diferente en los niveles plasmáticos de otros aminoácidos como la citrulina y la arginina. Así, con la administración enteral, los niveles de citrulina son mayores y por tanto la síntesis de arginina a nivel renal. Además, el intestino tiene mayor preferencia por la glutamina administrada por la vía enteral.

La dosis se establecerá en función de la patología existente y de la vía de administración que se vaya a utilizar. En el paciente grave/crítico general y en el politraumatizado en particular, la dosis parenteral recomendada, se encuentra entre 0,3-0,5 g/kg/día o 30-50 g/día^{28,30,38} durante, al menos, cinco días. Asimismo, se recomienda su utilización precoz y dosis mayores cuando se administra vía enteral (0,4-0,6 g/kg/día) debido al importante metabolismo esplácnico existente.

En los diferentes estudios que utilizan suplementación con glutamina, se ha demostrado una buena tolerancia, incluso a dosis elevadas (0,75 g/kg/día) y no se han notificado efectos adversos o negativos atribuibles a su administración.

Las principales controversias en cuanto a su uso se establecen principalmente en tres casos:

1. *Insuficiencia hepática aguda*: estos pacientes parece que son más sensibles a la administración de glutamina, ya que la suplementación puede llevar al incremento del glutamato y la amoniemia, con riesgo asociado de encefalopatía hepática. Aunque la toxicidad en este grupo de pacientes no ha sido claramente demostrada, parece razonable evitar su utilización hasta tener más información al respecto, sobre todo cuando ya existe encefalopatía hepática.
2. *Insuficiencia renal*: no existen claras contraindicaciones para su utilización en aquellos casos que estén sometidos a diálisis o técnicas de depuración extrarrenal continua, debiendo incluso aumentar los aportes hasta 35-40 g/día, por las pérdi-

das de proteínas que se producen en las mismas.

3. *Traumatismo craneoencefálico*: la principal preocupación en estos casos es la posible elevación del glutamato cerebral, que es un neurotransmisor excitador. Existen estudios en los que se pone en evidencia que la elevación de los niveles plasmáticos de glutamina, derivados de una aportación exógena, no están asociados a un aumento de la concentración intersticial de glutamato en la zona afectada, monitorizado con microdiálisis cerebral. Incluso, no se altera la salida de glutamina cerebral³⁹. Así pues, no se debe considerar como una contraindicación para su uso en este tipo de pacientes, aunque se necesitan más estudios para valorar la eficacia de su suplementación.

Aunque quedan cuestiones por esclarecer, como la dosis y la vía de administración más adecuada, existe suficiente información para recomendar su utilización en determinados grupos de pacientes. A pesar de que la dosis a administrar varía dependiendo de la patología, en general, se recomienda una media de entre 20 a 30 g de glutamina /día, un inicio precoz de la misma y durante, al menos, cinco días.

1. *Posquirúrgicos*: se indica la suplementación parenteral con glutamina⁴⁰ en este grupo de pacientes, ya que se ha demostrado que su administración en el posoperatorio de cirugía mayor, principalmente abdominal y electiva, disminuye las complicaciones infecciosas^{38,41}, la estancia hospitalaria^{37,38,41} y mejora el balance nitrogenado⁴¹. La suplementación con glutamina enteral también se indica en aquellos pacientes oncológicos que vayan a someterse a cirugía mayor abdominal o de cuello, tanto en la fase precirugía como en los 5-7 días posteriores a la misma⁴².
2. *Quemados críticos*: en un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes que recibían nutrición enteral, la administración de suplementos de glutamina vía parenteral mejoraba el estado nutricional, reducía la respuesta inflamatoria y la incidencia de bacteriemia por bacilos gram-

- negativos de forma significativa⁴³. Con la administración enteral, también se ha observado una disminución en la estancia hospitalaria, en los costes y en las bacteriemias, especialmente por *P. aeruginosa*⁴⁴. Por todo ello, diferentes sociedades científicas²⁸⁻³⁰, en la elaboración de sus guías de práctica clínica en nutrición, incluyen la suplementación con glutamina vía enteral en este tipo de pacientes y vía parenteral siempre que la suplementación nutricional se haga a través de nutrición parenteral.
3. *Trauma grave*: se han constatado efectos beneficiosos con la suplementación de glutamina, tanto parenteral como enteral. Con la administración enteral se ha observado una reducción significativa de las complicaciones infecciosas, incluyendo neumonía, bacteriemia y sepsis y la administración parenteral ha mostrado un mejor control glucémico por disminución de la resistencia a la insulina³⁵. La suplementación con glutamina puede hacerse, pues, vía enteral o vía parenteral, si esta se utiliza para el soporte nutricional²⁸⁻³⁰.
 4. *Pacientes críticos*: los resultados obtenidos en los estudios con poblaciones heterogéneas de pacientes críticos también son alentadores. En lo que se refiere a la administración parenteral, existen dos estudios que demostraron tanto una reducción de las complicaciones infecciosas, principalmente de neumonía nosocomial, como un mejor control glucémico con reducción del número de episodios de hiperglucemia y de las necesidades de insulina^{45,46}. Previos a estos estudios, ya se había constatado una disminución de la mortalidad a los seis meses de pacientes que habían recibido suplementación parenteral con glutamina⁴⁷. En cuanto a la administración enteral, existen estudios que han objetivado una reducción en la tasa de infección nosocomial, especialmente neumonía⁴⁸, así como una reducción en los costes. En una tesis doctoral⁴⁹ donde se evaluaba el efecto de la glutamina enteral sobre las complicaciones infecciosas y el control metabólico, se concluyó que con la administración de una dieta enteral específica para diabetes suplementada con glutamina enteral (0,5 g/kg/día), en pacientes críticos con ventilación mecánica, se conseguía una disminución del número total de pacientes infectados, del número total de infecciones y de las necesidades de insulina exógena para el control glucémico. En un metanálisis de Novak *et al.*, en pacientes críticos, se observaba una disminución de las complicaciones infecciosas y de la mortalidad, aunque los mayores beneficios se obtenían en los pacientes que recibían altas dosis por vía parenteral³⁸. La suplementación con glutamina está indicada en estos pacientes, siempre que reciban nutrición parenteral²⁸⁻³⁰.
- El Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición (GTMyN) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), en sus últimas recomendaciones, publicadas en el año 2011, para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico, también recomienda la suplementación con glutamina, si bien con diferentes grados de evidencia, en la nutrición parenteral de pacientes críticos con pancreatitis⁵⁰ (también recomendado por la *European Society of Enteral and Parenteral Nutrition* o ESPEN)⁵¹, quirúrgicos críticos⁵², con hiperglucemia⁵³, con trasplante de médula ósea⁵⁴, sépticos⁵⁵, con isquemia miocárdica en situación crítica⁵⁶, politraumatizados⁵⁷, neurocríticos⁵⁸, en el paciente quemado crítico⁵⁹ y en los sometidos a técnicas de depuración extrarrenal⁶⁰. La suplementación con glutamina enteral se recomienda en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos⁵⁴, quemados críticos⁵⁹ y politraumatizados⁵⁷, aunque cabe decir en este sentido que la experiencia con glutamina enteral es mucho menor que con parenteral.
- Cuando el libro se encontraba en edición, se ha publicado un ensayo multicéntrico⁶¹ sobre la administración de glutamina y antioxidantes en el paciente crítico. En él, se ha constatado una tendencia al aumento de mortalidad a los 28 días en el grupo con glutamina. Sin embargo, se trata de un subgrupo de pacientes críticos de

elevada gravedad, con APACHE II > 26, SOFA > 8,5, *shock* en el 97% de ellos con un 65% de *shock* séptico, fracaso multiorgánico con dos o más órganos, fracaso renal en 40% y dosis de glutamina/día de 70 g, intravenosa y enteral. A pesar de todo ello, se iniciaba la nutrición enteral en las primeras 24 h. Por tanto, hay que ser muy cautos a la hora de trasladar estos resultados a otros grupos de pacientes, incluso críticos y analizar con detenimiento sus resultados.

5. *Trasplante de médula ósea*: la suplementación con glutamina enteral consigue una disminución en la duración y en la gravedad de la mucositis en pacientes que recibían un trasplante autólogo de médula ósea, debido a leucemias y tumores sólidos, con una tendencia hacia una menor mortalidad⁶². Asimismo, la suplementación con glutamina parenteral se ha relacionado con una disminución de la morbilidad, mejoría del balance nitrogenado y disminución de la estancia hospitalaria⁶³.
6. *Posquimioterapia*: con la administración de glutamina enteral se detectó una disminución estadísticamente significativa en el número de días de mucositis y una disminución de la gravedad de la misma, valorado por el nivel de disfga⁶².

Arginina

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial, ya que en determinadas circunstancias, como en las fases de crecimiento acelerado (recién nacidos), en situaciones de estrés (donde la demanda sobrepasa la capacidad de formación) y en algunas situaciones de disfunción renal o intestinal, es necesario su aporte exógeno.

Es un aminoácido estable en soluciones acuosas y no se destruye con la esterilización (alta temperatura y presión). No es tóxica y no se han observado efectos adversos en humanos, tanto con la infusión intravenosa (0,5 g/kg para niños o 30 g en los adultos) o con la administración oral (9 g/día en adultos)⁶⁴.

Las fuentes de arginina en el organismo son:

- 1) *Fuente exógena (proteínas de la dieta)*. La arginina administrada con la dieta se absor-

be en el intestino delgado y, aproximadamente, el 40% de la misma será también metabolizada a este nivel. El porcentaje restante será transportado al hígado donde la mayor parte se utiliza en el ciclo de la urea y, solo una pequeña parte de la arginina aportada con la dieta, servirá como sustrato para la producción de óxido nítrico. La ingesta media de arginina en el adulto es de 4,2 g/día pudiendo llegar hasta 10,1 g/día. La soja, cacahuets, nueces y el pescado constituyen fuentes naturales de aminoácido.

- 2) *Fuente endógena*. Depende de la síntesis *de novo* y del metabolismo o recambio proteico. De ambas vías, la que determina la mayor contribución a la producción de arginina es el metabolismo o recambio proteico del organismo. En adultos sanos, la cantidad de arginina creada por la vía endógena es suficientemente elevada como para considerarla un aminoácido no esencial⁶⁵. Además, la tasa de síntesis endógena es independiente del aporte externo de arginina, lo que indica que la homeostasis de este aminoácido se consigue regulando su catabolismo^{65,66}.

La mayor parte de la síntesis *de novo* tiene lugar en las células epiteliales del intestino delgado y las células del túbulo proximal del riñón, creando el llamado "eje intestino-renal" para la síntesis de arginina. El intestino delgado libera citrulina al torrente circulatorio desde donde será extraída por el riñón para convertirla en arginina. La síntesis de arginina se produce a partir de citrulina por la acción secuencial de las enzimas argininosuccinato sintetasa (ASS) y la argininosuccinato liasa (ASL), cuya expresión responde a diferentes estímulos.

Una de las mayores fuentes de arginina proviene del ciclo de la urea hepático que tiene lugar en los hepatocitos periportales. En adultos sanos, la producción de urea en el hígado es mucho mayor que la síntesis de óxido nítrico y de creatina. Además, para la síntesis hepática de arginina, es necesario que se encuentren disponibles todos los intermediarios que intervienen en el ciclo de la urea⁶⁶.

La arginina es uno de los aminoácidos metabólicamente más versátiles que existen ya que,

además de servir como precursor para la síntesis de importantes moléculas como la urea, el óxido nítrico o las poliaminas, desempeña otras funciones fisiológicas importantes. Es capaz de estimular la secreción de hormonas como la insulina, el glucagón, las catecolaminas, la prolactina y la hormona del crecimiento, lo que explica en parte el beneficio obtenido al suplementar con ella la dieta de los pacientes en situaciones catabólicas⁶⁷.

Por lo que respecta al metabolismo, son cuatro las enzimas que utilizan a la arginina como sustrato, aunque se conoce poco acerca de las fuentes de arginina (exógena o endógena) que son preferidas por cada uno de estos enzimas, teniendo en cuenta los diferentes tipos celulares en los que se encuentran⁶⁵. Las vías metabólicas principales son dos, las dependientes de la arginasa, que dará lugar a la formación de urea, ornitina, prolina y poliaminas entre otros, y la que depende de la óxido nítrico sintetasa (NOS) que dará lugar a la formación de óxido nítrico.

Además de participar en la síntesis de péptidos y proteínas, la arginina interviene en otras rutas metabólicas como son (Fig. 4):

1. *Síntesis de óxido nítrico*. La arginina es el único sustrato a partir del cual se forma óxido nítrico, siendo su tasa de producción dependiente de la concentración del aminoácido. El óxido nítrico es una molécula involucrada en multitud de procesos fisiológicos como la neurotransmisión, el control del tono vascular, la inflamación y la inmunidad. Su síntesis está deter-

minada por tres isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS): neuronal (cNOS), endotelial (eNOS) e inducida (iNOS). Las dos primeras son calcio dependiente, se expresan en condiciones basales y pueden ser consideradas como “fisiológicas” ya que producen óxido nítrico en pequeña cantidad pero de manera continua. En cambio, la isoforma inducida (iNOS) es calcio independiente y se expresa en situaciones de estrés en respuesta a la liberación de citoquinas inflamatorias y endotoxinas en muchos tejidos (macrófagos, hepatocitos, células de músculo liso de la pared endotelial, etc). El óxido nítrico interviene en la regulación de la función de diferentes órganos dependiendo del tipo celular, del tejido concreto en el que se produce, de la isoforma de la NOS responsable y de la circunstancia fisiológica o patológica⁶⁷.

2. *Funcionamiento del ciclo de la urea*. La arginina, además de participar en la ureogénesis, tiene una acción reguladora positiva en esta vía metabólica. Las principales reacciones de este ciclo son la conversión cíclica de ornitina a citrulina, de citrulina a arginina y de arginina a ornitina a través de la arginasa. Aunque esta conversión se realiza casi exclusivamente en los hepatocitos periportales también representa el camino para la síntesis de arginina que tiene lugar en el eje intestino-renal⁶⁵.
3. *Formación de creatina*. La acción de la enzima arginina-glicina amidinotransferasa da

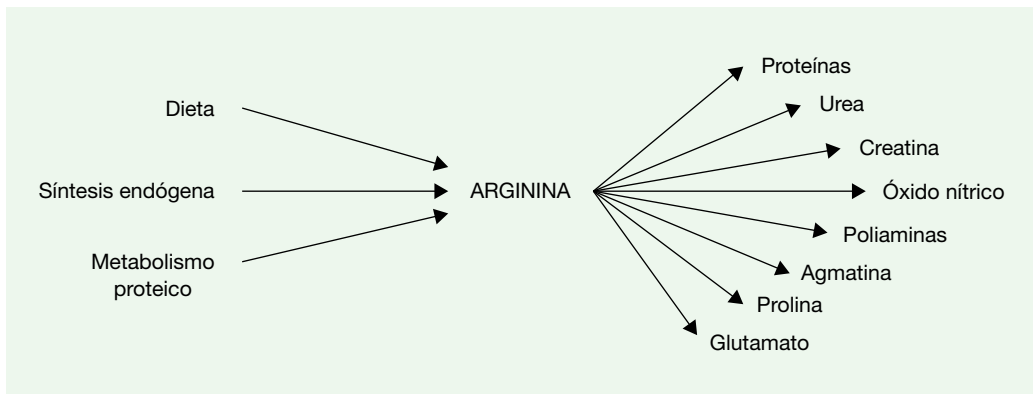


Figura 4. Fuentes y rutas metabólicas de la arginina.

lugar a la formación de ornitina y creatina. La creatina es una molécula que sirve para el almacenamiento de energía y que es necesaria para la formación de creatinina⁶⁶.

4. *Formación de ornitina, prolina, poliaminas.* Dentro del ciclo de la urea y mediante la acción de la arginasa, se forma ornitina que puede seguir diferentes vías metabólicas: 1) formación de prolina, que es un aminoácido fundamental para la síntesis de colágeno, 2) formación de glutamato que es un importante neurotransmisor y 3) formación de poliaminas que son compuestos que activan la proliferación celular y que, además, se asocian con la regulación de la activación de los macrófagos y descienden la producción de óxido nítrico. Existen dos isoformas de la arginasa, la arginasa I es directamente responsable de la síntesis de poliaminas y la arginasa II participa en el metabolismo intracelular de la arginina, siendo responsable de la síntesis de ornitina y de prolina.
5. *Formación de agmatina.* Mediante la acción de la arginina descarboxilasa se forma agmatina, que constituye otro derivado del metabolismo de la arginina. La agmatina, además de participar como intermediaria en la síntesis de poliaminas, puede actuar como molécula de señalización entre células con propiedades reguladoras de la concentración intracelular de las poliaminas⁶⁶.

La disponibilidad de la arginina para las diferentes funciones metabólicas está determinada por la actividad de sus transportadores en plasma y en la membrana mitocondrial. A su vez, sus niveles varían en respuesta a cambios en la concentración de arginina o a estímulos específicos. Las células pueden percibir, de forma indirecta, cambios en la disponibilidad de arginina a través de las variaciones en la actividad de las diferentes vías metabólicas en las que se encuentra implicada (síntesis de prolina, poliaminas, óxido nítrico, etc...).

La participación en estas rutas metabólicas le confiere diferentes funciones:

1. *Función endotelial.* Está directamente relacionada con la producción de óxido nítrico.

La arginina tiene una acción vasoprotectora que viene derivada de su capacidad para aumentar la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular. La producción de óxido nítrico por las células endoteliales tiene efectos vasodilatadores y antiateroescleróticos. Además, actúa como antiagregante plaquetario⁶⁷ e interviene en la regulación de la termogénesis y como agente citotóxico y citostático para diversos gérmenes y células tumorales. Por tanto, la administración de arginina puede, teóricamente, favorecer la relajación vascular, inhibir la agregación plaquetaria, activar a macrófagos e intervenir en el metabolismo de los radicales libres.

Aunque el óxido nítrico tiene efectos positivos, en situaciones de estrés también actúa como mediador de la inflamación y unos niveles elevados del mismo puede determinar un aumento de su toxicidad, especialmente durante la reperusión, ya que el óxido nítrico reacciona con los superóxidos (formados durante la isquemia) formando peroxinitritos, que son elementos oxidantes de alto poder agresivo. El óxido nítrico producido por los macrófagos se utiliza para destruir a las bacterias fagocitadas.

En situaciones patológicas como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la hipertensión arterial existen niveles elevados de un inhibidor competitivo de la eNOS, la dimetil-arginina-asimétrica (ADMA), que inhibe a dicha enzima provocando una disminución de su efecto fisiológico sobre el endotelio vascular.

En un metanálisis llevado a cabo para valorar el efecto de la suplementación con arginina oral sobre la presión arterial, se llegó a la conclusión de que la suplementación oral con arginina disminuye de forma significativa tanto la presión sistólica como la diastólica⁶⁸.

2. *Sistema inmunológico.* La arginina juega un papel central en el sistema inmunitario y su metabolismo es especialmente importante para los macrófagos y los linfocitos T. Dependiendo del patrón de citoquinas que se expresan como parte de la respuesta inflamatoria, en los diferentes procesos cobra importancia el metabolismo de la

arginina y, por ello, su contribución a la respuesta inflamatoria. De este modo, las citoquinas expresadas por los linfocitos T helper (IL-1, TNF- α y el interferón gamma) estimulan a la iNOS, produciendo un aumento en los niveles de óxido nítrico. Estas citoquinas se producen con la activación de la inmunidad celular en los procesos donde predomina la respuesta inflamatoria, como en las infecciones.

Por otra parte, las citoquinas expresadas por los linfocitos T helper II (IL-4, IL-10, IL-13), la prostaglandina E2, el factor de crecimiento beta (TGF- β) y las catecolaminas inducen la expresión de las arginasas⁶⁹. Estas citoquinas producen la activación de la respuesta humoral. La activación del metabolismo de la arginina por las arginasas determinará la modulación de la inflamación mediante la producción de ornitina, precursora de la prolina, favoreciendo la regeneración celular y la reparación de los tejidos. Además, se estimulará la producción de poliaminas que se encargarán de regular la función de los macrófagos y la disponibilidad de arginina, lo que supondrá el descenso en la producción de óxido nítrico y otros procesos mediados por la arginina, como la normal proliferación y función de los linfocitos T, pudiendo crear una situación de inmunodepresión. Las endotoxinas (polisacáridos) estimulan la actividad tanto de la iNOS como de las arginasas. Este tipo de respuesta es la que ocurre principalmente en los traumatismos⁶⁹.

3. *Curación de heridas.* La arginina favorece la cicatrización de las heridas por dos mecanismos. El primero es a través de la producción de óxido nítrico por sus efectos sobre la microcirculación y la perfusión de los tejidos. El segundo, es la síntesis de prolina, que es fundamental para la producción de colágeno.
4. *Reproducción.* La arginina posee un papel crucial en la espermatogénesis. Hace más de 50 años se demostró que una dieta deficiente en arginina en adultos provoca una disminución de aproximadamente el 90% en el número de espermatozoides y un aumento del número de espermatozoi-

des inmóviles. Entre los factores que determinan su importancia se encuentra el óxido nítrico, que es esencial para la erección y para la liberación de la hormona liberadora de la hormona luteinizante por parte del hipotálamo. Además, aumenta la formación de poliaminas y de proteínas presentes en el esperma derivadas de la arginina (putrescina, espermina, etc).

Las poliaminas y el óxido nítrico también son indispensables para la fertilización, la implantación, el desarrollo del embrión y la angiogénesis de la placenta que facilitará el flujo sanguíneo para un correcto aporte de nutrientes al feto. La deficiencia de arginina provoca retraso del crecimiento intrauterino y aumento de la mortalidad perinatal en animales⁶⁷.

Aunque se desconocen los mecanismos que mantienen la homeostasis de la arginina en el feto, estudios recientes indican que durante la última etapa de la gestación, la captación uterina de arginina es insuficiente por lo que, probablemente, la síntesis fetal endógena desempeña un papel importante para el crecimiento durante el periodo perinatal.

5. *Función gastrointestinal.* Tanto la producción excesiva de óxido nítrico como la disminución en su formación son nocivas para el intestino. El exceso, provoca una alteración de la barrera intestinal y el déficit de óxido nítrico, así como de poliaminas y de colágeno, predisponen a una peor recuperación del intestino dañado en situaciones como la enterocolitis necrótica, la endotoxemia o el fracaso multiorgánico⁶⁶.
6. *Enfermedad renal.* El óxido nítrico, las poliaminas y la prolina desempeñan un papel importante para el mantenimiento de la función renal. En condiciones fisiológicas, el óxido nítrico regula la hemodinámica glomerular y medular, entre otros. La producción excesiva de óxido nítrico provoca la formación de anión peroxinitrito y, con ello, la producción de radicales hidroxilo que favorecen la patogénesis de enfermedades renales como la glomerulonefritis autoinmune y el fallo renal posisquémico. Sin embargo, la mayor parte de

estudios realizados con la suplementación de arginina, indican que es útil para la prevención o disminución de la progresión de enfermedades renales caracterizadas por hipertensión intraglomerular e hipertensión sistémica⁶⁶.

7. *Tumorogénesis*. La arginina se ha relacionado con la tumorogénesis debido a la acción que tienen tanto el óxido nítrico como las poliaminas. Mientras que el primero parece participar en la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*, las poliaminas intervienen en el crecimiento del mismo. Esta acción de la arginina depende de la actividad de las principales enzimas relacionadas con su metabolismo, la NOS y la arginasa, la expresión de las cuales varía dependiendo de los diferentes estadios de la carcinogénesis. Sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados *in vivo* indican que la complementación de la dieta con arginina, desde la inducción del tumor, protege al huésped y eleva la supervivencia a través de la citotoxicidad mediada por el óxido nítrico⁶⁶.

Tras el análisis de las diferentes funciones de la arginina, se pueden establecer algunas de sus aplicaciones clínicas en determinadas patologías concretas que se beneficiarán de la suplementación de la nutrición, enteral o parenteral, con este aminoácido.

1. *Pacientes oncológicos*. La utilización de fórmulas enterales con arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos está indicada en aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía mayor abdominal o de cuello (laringuectomía, faringüectomía). La administración deberá ser previa a la cirugía y durante 5-7 días posteriores a la misma e independiente del estado nutricional del paciente^{42,63,70}. En una revisión sistemática reciente, se ha constatado una disminución del riesgo de complicaciones infecciosas posquirúrgicas, así como una disminución de la estancia hospitalaria, con la administración de estas dietas, principalmente de forma pre y perioperatoria. La administración combinada, pre y posoperatoria, también reduce las complicaciones no infec-

ciosas⁷¹. No existen claras indicaciones acerca de la suplementación con arginina en la nutrición parenteral de estos pacientes.

2. *Pacientes críticos*. Las dietas enterales enriquecidas con arginina, nucleótidos y ácidos grasos ω -3 son superiores a las dietas estándar en pacientes con sepsis moderada (APACHE II <15) y pacientes politraumatizados^{29,57}. Existe controversia acerca de la suplementación con arginina en pacientes críticos ya que, en algunos estudios, se detectó que aquellos que recibían suplementación con este aminoácido presentaban mayor mortalidad que los que recibían una fórmula enteral estándar o nutrición parenteral. El mecanismo propuesto es el efecto del óxido nítrico sobre la inestabilidad hemodinámica. Estudios posteriores contradicen estos resultados, de forma que no se confirma la inestabilidad hemodinámica con la administración de arginina intravenosa y, además, se observó una reducción significativa de la mortalidad y de las complicaciones infecciosas y de las complicaciones no infecciosas²⁹. Por ello, las guías de nutrición en el paciente crítico más recientes^{30,52} concluyen que el uso de la arginina es segura en pacientes críticos con sepsis leve y moderada pero que en situaciones de sepsis grave la utilización debe hacerse con precaución.
3. *Pacientes con úlceras de presión*. En una revisión de estudios que utilizaban la arginina como suplemento oral para valorar tanto la prevención como el tratamiento de las úlceras por presión⁷², se observaron efectos beneficiosos en su evolución, como disminución del área y mejoría en las escalas utilizadas para su valoración (*Pressure Ulcer Scale for Healing*), junto con una reducción del riesgo del desarrollo de las mismas. En un estudio reciente multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego y paralelo en pacientes no malnutridos con úlceras grado III y IV, también se observaron efectos beneficiosos con el aporte de una dieta rica en arginina (3 g), antioxidantes y zinc, en concreto, una aceleración en su cicatrización⁷³.
4. *Trasplante hepático*. La administración de una dieta enteral enriquecida con argi-

nina, nucleótidos y ácidos grasos ω -3 antes y después del trasplante, se relaciona con una menor incidencia de complicaciones infecciosas en el postoperatorio y con un mantenimiento más eficaz de la reserva proteica⁷⁴.

5. *Patología cardíaca*. Existen datos sobre los efectos beneficiosos de la administración intravenosa de arginina en patología cardíaca, como la mejoría de la disfunción endotelial asociada a factores mayores de riesgo cardiovascular y la mejoría hemodinámica, además de la disminución de la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva⁷⁵.

En un estudio en pacientes con baja función sistólica que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca, la suplementación con una dieta enriquecida con arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos cinco días antes de la intervención, se relacionó con una disminución de la tasa de infección, de las necesidades de inotropos y con mejor preservación de la función renal⁵⁶. A pesar de los resultados alentadores, se necesitan más estudios para confirmar el impacto de la suplementación con arginina sobre la función cardíaca⁷⁶.

Taurina

La taurina o ácido 2-aminoetilulfurónico, es el aminoácido no proteico libre más abundante en el medio intracelular. Está presente en la mayor parte de tejidos animales en forma libre, ya que no participa como componente de las proteínas y solo una pequeña parte está presente como pequeños péptidos en el cerebro. Las mayores concentraciones de este aminoácido se encuentran en los tejidos que son propensos a generar radicales libres como la retina, los glóbulos blancos, las plaquetas, el sistema nervioso central, el corazón, el músculo esquelético, el bazo y el hígado⁷⁷.

La deficiencia de taurina en neonatos tiene efectos deletéreos en el desarrollo cerebral y de la retina y, por ello, en estas situaciones es un aminoácido esencial cuya principal fuente será la leche materna. En el adulto sano, es considerado condicionalmente esencial porque, en situaciones de ayuno prolongado, cirugía, cáncer,

traumatismos y sepsis, los niveles plasmáticos de taurina descienden, siendo necesaria su suplementación.

Las fuentes de taurina son principalmente tres^{77,78}:

1. *Ingesta con la dieta*. En los adultos sanos constituye la principal fuente de este aminoácido. Se encuentra en altas concentraciones en los productos animales (carne de pollo, vaca, pavo, cerdo, cordero...), así como en el pescado blanco, en el atún, los moluscos, la leche de vaca y sus derivados.
2. *Síntesis de novo*. Los precursores de la taurina son la metionina y la cisteína y la síntesis tiene lugar principalmente en el hígado y en el cerebro. Además, se requiere la presencia de la vitamina B₆ que actúa como cofactor. En un estudio reciente⁷⁹ se ha visto que el intestino, en situaciones de estrés como la cirugía, también participa en la liberación de taurina a través del ciclo enterohepático, ya que el intestino no posee los enzimas necesarios para su síntesis.
3. *Reabsorción a nivel renal*. Aunque la taurina se excreta a través de la bilis y la orina, es el riñón el órgano encargado de mantener sus niveles corporales mediante la modificación de la reabsorción tubular. De esta forma, en las situaciones en las que se produce una liberación importante de taurina (cirugía, daño muscular o radioterapia) la excreción renal está aumentada y en las situaciones donde la ingesta o la disponibilidad de sus precursores es inadecuada se aumenta la reabsorción tubular. La cantidad de taurina excretada diariamente varía entre individuos y, en el mismo individuo, varía diariamente.

Aunque su mecanismo de acción no se conoce con detalle, interviene en numerosas funciones fisiológicas que le dotan de importantes beneficios para la salud:

1. *Formación de sales biliares*⁷⁸. Los ácidos biliares son esenciales para la digestión y la absorción de lípidos en el intestino. La taurina y la glicina son conjugados con el ácido cólico para formar los ácidos taurocólicos.

lico y glicocólico respectivamente. El ácido taurocólico es la principal sal biliar que extrae colesterol del plasma. Por ello, un descenso de la taurina se relaciona con una menor extracción de colesterol del plasma y, con ello, su acumulación y un mayor riesgo de aterosclerosis. Además, la conjugación es esencial para mantener la solubilidad de los ácidos biliares en el intestino, reduce la reabsorción intestinal con el ciclo enterohepático y previene la colestasis.

2. *Efectos cardiovasculares*⁷⁷. La taurina representa aproximadamente el 50% del total de los aminoácidos que hay en el corazón. Por su capacidad de promover el transporte de calcio a través de la membrana, tiene efectos antiarrítmicos, cronotrópicos e inotrópicos positivos y puede reducir la presión arterial tanto en animales como en humanos. Además, puede mejorar la insuficiencia cardíaca crónica promoviendo la natriuresis debido a su actividad osmorreguladora en los riñones, modulando el flujo de calcio a través de las membranas y atenuando el efecto de la angiotensina II en el transporte de calcio y en la síntesis proteica. Tras un infarto agudo de miocardio, la suplementación con taurina facilita la estabilización de la membrana al regular la concentración de calcio y reducir la agregación plaquetaria.
3. *Sistema nervioso central*^{77,78}. El efecto neuroprotector de la taurina radica en su capacidad para evitar la excesiva estimulación de las neuronas por el glutamato ya que previene la despolarización de la membrana al impedir la entrada de calcio al interior celular. Además, forma parte de un péptido cerebral, la glutaurina, que actúa como neurotransmisor. Se están llevando a cabo estudios para valorar el papel de la taurina en enfermedades como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedad de Niemann-Pick tipo C1.
4. *Desarrollo y función de la retina*⁷⁷. Es el aminoácido más abundante de la retina. Esencial para una visión normal, su deficiencia se relaciona con la degeneración de la retina, aunque aún no se han podido establecer los mecanismos concretos.

5. *Osmorregulación*⁷⁸. Su papel sobre la osmorregulación ha sido ampliamente estudiado en el SNC. En el cerebro representa la molécula osmóticamente más activa, siendo utilizada por las células para la regulación del volumen celular en adaptación a cambios en la osmolaridad. El transporte de la taurina a través de la membrana se realiza mediante un transportador específico, TauT, que posee una elevada afinidad por ella y cuya expresión está regulada por la suplementación de este aminoácido (que disminuye su expresión) o por la hipertonicidad o el TNF- α que aumentan su expresión.
6. *Acción antioxidante e inmunomoduladora*^{77,78}. Aunque la taurina no tiene capacidad para eliminar las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas, posee capacidad para inhibir la generación de las mismas. Al igual que otros aminoácidos que contienen azufre en su estructura, posee propiedades antioxidantes debido a su capacidad de unión con el ácido hipocloroso, que es una molécula bactericida producida por los neutrófilos y los monocitos. La unión de la taurina con este ácido crea una molécula, taurina-cloramina, que es más estable, menos tóxica y que actúa como un potente inmunomodulador ya que disminuye la producción de mediadores proinflamatorios (IL-6, IL-8) en los leucocitos, inhibe la formación del TNF- α , de óxido nítrico, del anión superóxido y del factor nuclear kB (implicado en la síntesis de citoquinas proinflamatorias). Asimismo, la taurina mantiene la función fagocítica y microbicida de los neutrófilos debido a su efecto antioxidante y estabilizador de membranas. Otros mecanismos a través de los cuales la taurina ejerce un efecto antioxidante son la interrupción de la sobrecarga de calcio al interior celular y la alteración de la fluidez de la membrana celular y de sus enzimas clave, involucrados en mejorar la capacidad para resistir las agresiones tóxicas⁸⁰.
7. *Efectos metabólicos*⁸⁰. Uno de los campos donde recientemente más se ha estudiado la acción de la taurina es la diabetes, aunque la mayoría de los estudios se han realizado *in vitro* y en animales y que los estu-

dios clínicos son escasos. Se ha observado que, en el contexto de la diabetes, la taurina ejerce efectos beneficiosos a través de algunos de los mecanismos de acción que se han citado previamente como antioxidante, antiinflamatoria y osmorreguladora. Se han observado también otros efectos sobre la homeostasis de la glucosa y, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares, parece que participa regulando la expresión de los genes encargados de la secreción de insulina y mejorando la interacción de la insulina con sus receptores periféricos.

Debido a las acciones de la taurina, existen grupos específicos de pacientes que se encuentran en riesgo, bien porque la síntesis endógena o el aporte con la dieta no sean suficientes, bien porque se produzca un aumento de la demanda. Entre los grupos de riesgo nos encontramos:

1. *Neonatos a pretérmino*. Los neonatos con una edad gestacional ≤ 32 semanas tienen una capacidad limitada para la síntesis de taurina por inmadurez de las enzimas hepáticas responsables. En los neonatos que requieran nutrición parenteral, deberá suplementarse con este aminoácido. Los neonatos que reciben lactancia materna no necesitan suplementación⁷⁷.
2. *Disfunción hepática*. Debido al papel crucial del hígado en la síntesis de la taurina, las disfunciones de este órgano pueden suponer una disminución en sus niveles cuando se altera la ingesta. Además, la taurina también ejerce un papel protector del hígado debido a su capacidad para estabilizar las especies reactivas de oxígeno implicadas en la peroxidación lipídica⁷⁸.
3. *Fracaso renal*. En los pacientes con fracaso renal crónico es frecuente que existan niveles bajos de taurina, tanto en el plasma como en el músculo, aunque los niveles de los precursores sean normales o estén elevados. Esto sugiere un bloqueo en la síntesis, probablemente por un descenso en la actividad de la enzima responsable. La depleción de taurina puede ser responsable de la fatiga muscular. En estas condiciones, es apropiado suplementar con taurina⁷⁷.
4. *Nutrición parenteral*. Las soluciones de aminoácidos que se utilizan en la nutrición parenteral, generalmente tienen poca o ninguna cantidad de cisteína y, además, la mayoría de soluciones no contienen taurina. En consecuencia, los pacientes que reciben nutrición parenteral de forma crónica necesitan aportes de taurina⁸¹.
5. *Pacientes traumatizados y otros críticos*. En este grupo de pacientes se ha observado que la depleción de taurina persiste más que ninguna otra hipoaminoacidemia debido a una disminución en la reabsorción tubular renal. En los pacientes críticos con ventilación mecánica y nutrición parenteral, el descenso de taurina se correlacionó, de forma significativa, con un aumento en la presión de la arteria pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares, junto con deterioro de la función pulmonar⁸².

Nucleótidos

Los nucleótidos son compuestos derivados de la purina o la pirimidina y precursores de los ácidos nucleicos (ácido ribonucleico o RNA y ácido desoxirribonucleico o DNA). La purina y la pirimidina, también denominadas bases o nucleobases, se unen a un azúcar (ribosa o desoxirribosa) para formar los nucleósidos y estos, al fosforilarse, dan lugar a los nucleótidos⁸³.

Las bases pirimidínicas principales son la citosina, la timina y el uracilo mientras que las bases púricas más frecuentes en los seres vivos son la adenina y la guanina. La xantina y la hipoxantina derivan de la degradación de estas últimas. De esta forma, al referirse a los nucleótidos de adenina, se considera la adenina (base), la adenosina (nucleósido) y los nucleótidos adenosina monofosfato (AMP), adenosina bifosfato (ADP) y adenosina trifosfato (ATP).

Las fuentes de los nucleótidos son principalmente tres:

1. *Síntesis de novo*. Los nucleótidos se forman en el citoplasma celular a partir de ribosa y de los aminoácidos aspártico y glutamina, con el consumo de una gran cantidad de energía. Dependiendo del orden de ensamblaje de estos componentes se gene-

ran los nucleótidos púricos (AMP, guanosina monofosfato o GMP) o los pirimidínicos (uridina monofosfato o UMP, citidina monofosfato o CMP, tirosina monofosfato o TMP). Tras la formación de los nucleótidos monofosfato, su paso a di- y trifosfato se lleva a cabo mediante enzimas fosforilantes que utilizan ATP. Los nucleótidos trifosfato son los metabólicamente activos. Los niveles de los nucleótidos varía considerablemente dependiendo de la fase del ciclo celular y de diferentes condiciones metabólicas⁸³.

2. *Degradación de los ácidos nucleicos.* Existen enzimas, distribuidas en los diferentes tejidos, que catalizan la síntesis de mononucleótidos a partir de bases púricas y pirimidínicas y a partir de nucleósidos. La recuperación de nucleósidos y nucleobases es una vía importante de obtención de nucleótidos, por el ahorro energético que supone. El hígado posee la capacidad de sintetizar nucleótidos tanto *de novo* (cuando no hay nucleótidos disponibles con la dieta) como de la recuperación de los mismos, cuando son aportados con la dieta, aunque los tejidos de recambio rápido (enterocitos, eritrocitos, células de la médula ósea y leucocitos) tiene una baja capacidad para la síntesis *de novo*.
3. *Administración con la dieta.* Entre los alimentos ricos en nucleótidos se encuentran las vísceras, el pescado, las aves de corral y las legumbres. También están presentes en la leche humana en mayor cantidad que en la leche de vaca. La fruta, los vegetales y los productos derivados de la leche apenas aportan nucleótidos. Los nucleósidos, los nucleótidos y los ácidos nucleicos constituyen una parte importante del nitrógeno no proteico en la leche de todas las especies. El aporte de nucleótidos con la dieta se encuentra entre 1-2 g por día.

Los nucleótidos IMP y GMP se utilizan como potenciadores del sabor de alimentos, sobre todo en sopas deshidratadas, salsas, mayonesas, conservas de carne y pescado y queso procesado. Una dieta equilibrada en nucleótidos no requiere que estén todos ellos presentes, ya que en el caso concreto de la formación de CTP se consigue a

partir de la síntesis de UMP que se convertirá en UTP y este en CTP. Por ello, una dieta que contenga uridina puede satisfacer las necesidades de UTP y CTP sin que sea necesario el aporte de citidina⁸⁴. La síntesis de nucleótidos es un costoso proceso energético, por lo que la obtención de los mismos por las otras dos vías supone un ahorro energético considerable, especialmente, para los tejidos de rápido crecimiento. Los nucleótidos de purina no utilizados se degradan hasta ácido úrico y los de pirimidina hasta β -alanina y ácido β -aminoisobutírico⁸³.

La concentración de nucleótidos varía según tejidos. En los eritrocitos predominan los componentes de adenina, en el hígado los de uridina y en la mayor parte de las células la concentración de RNA es de cinco a diez veces mayor que la de DNA. Tanto los procesos de síntesis como los de degradación están controlados eficazmente, de forma que se mantengan las proporciones adecuadas de cada nucleótido para la síntesis de ácidos nucleicos. Los principales reguladores son los nucleótidos monofosfato.

Una de las enfermedades relacionadas con el metabolismo de las purinas es la gota, que se caracteriza por la precipitación de cristales de urato sódico en las articulaciones y que se desencadena como consecuencia de la hiperuricemia. Las principales causas de hiperuricemia son secundarias a problemas de excreción renal o por aumento en la producción de ácido úrico. Los defectos primarios tienen una prevalencia muy baja. En las enfermedades mieloproliferativas, en las miopatías y en todos aquellos procesos donde se encuentre elevada la necrosis celular (hipoxia), la degradación de ácidos nucleicos conduce a la formación de ácido úrico⁸⁴.

La mayor parte de los nucleótidos ingeridos con la dieta lo hacen como ácidos nucleicos, en forma de nucleoproteínas. Las enzimas proteolíticas presentes en el jugo gástrico y en la secreción pancreática son las encargadas de liberar los ácidos nucleicos que, en el intestino delgado, son hidrolizados hasta oligonucleótidos y nucleótidos libres. Estos serán transformados en nucleósidos y en bases púricas y pirimidínicas libres en el borde del cepillo intestinal y absorbidos gracias a transportadores específicos. En el enterocito, los nucleósidos se utilizan para sus propios fines y en parte se exportan a la circulación desde donde llegarán al

hígado. El hígado es capaz de modificar la síntesis en función del aporte exógeno y es capaz de eliminar el exceso generando productos como el ácido úrico. Prácticamente todas las células disponen de sistemas de transporte de nucleósidos y de bases lo que les permite incorporarlos desde el plasma y utilizarlos para la síntesis de nucleótidos a través de las vías de recuperación^{84,85}. Los efectos de los nucleótidos de la dieta sobre el sistema inmune intestinal en los humanos se desconoce, pero como parece que favorecen la proliferación y la maduración de los enterocitos y estos están implicados en la respuesta inmune, se puede afirmar que los nucleótidos de la dieta pueden contribuir a la maduración del sistema linfóide asociado al intestino.

Los nucleótidos están implicados en muchos procesos celulares y juegan un papel importante en funciones estructurales, metabólicas, reguladoras y energéticas. Son las unidades básicas a partir de las cuales se forman los ácidos nucleicos (RNA y DNA), imprescindibles para la síntesis de proteínas, el crecimiento y la división celular. La adenosina trifosfato (ATP) es la mayor fuente de energía necesaria para multitud de procesos metabólicos mientras que la GTP, la UTP y la CTP, que actúan como cofactores, están relacionados con la transducción de señales y la síntesis de macromoléculas (glucógeno y fosfolípidos)⁸⁵.

En las últimas décadas, se ha constatado que participan en funciones importantes del organismo, además de las citadas previamente, principalmente en la proliferación y desarrollo tisular, en el metabolismo lipídico, en el desarrollo del sistema inmune y en la microbiota intestinal.

1. *Desarrollo tisular*. En múltiples trabajos se sugiere que los nucleótidos de la dieta pueden ser importantes para el crecimiento y el desarrollo intestinal en la vida posnatal temprana y, también, tras una agresión o lesión tisular. Asimismo, la suplementación con nucleótidos y/o nucleósidos en nutrición, tanto enteral como parenteral, puede ser considerada una vía para la recuperación intestinal en diferentes síndromes gastroenterológicos y que cursan con afectación grave del intestino delgado⁶⁷.
2. *Metabolismo lipídico*. En diferentes estudios, realizados en niños recién nacidos

tanto pretérmino como a término, se ha podido demostrar que los nucleótidos de la dieta influyen en la composición de los ácidos grasos, de las fracciones lipídicas en plasma y de las membranas celulares. Se ha constatado que los ácidos grasos polinsaturados están aumentados en los fosfolípidos y ésteres de colesterol plasmático de niños alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos.

3. *Sistema inmune*. Los nucleótidos de la dieta influyen en las respuestas inmunes a nivel sistémico y a nivel del sistema linfóide asociado a la mucosa intestinal. Intervienen en la maduración, activación y proliferación de linfocitos, estimulan la función fagocítica de los macrófagos y modulan la respuesta de hipersensibilidad retardada, las respuestas a injertos y tumores, la producción de inmunoglobulinas y la respuesta a la infección. Se ha sugerido que los nucleótidos pueden favorecer el equilibrio de la diferenciación de las células T hacia el tipo Th2 que están implicadas en la respuesta de las células B y en la supresión de reacciones proinflamatorias inducidas por las células Th1⁸⁴. También se ha podido observar que los nucleótidos contribuyen a mejorar la inmunosupresión relacionada con la malnutrición calórico-proteica y aumentan la actividad de las células *natural killer* en niños⁶⁷.
4. *Microbiota intestinal*. El aporte de nucleótidos con la dieta determina la presencia de los mismos en el colon e implica la alteración de la microflora, con estimulación de la formación de bifidobacterias colónicas y disminución de la adherencia de las enterobacterias. Esto se ha podido constatar en los lactantes que reciben leche materna y en aquellos que reciben fórmulas enriquecidas con nucleótidos^{67,85}. A nivel intestinal, es de particular interés la adenina, ya que interviene como moduladora de diferentes procesos biológicos incluyendo el aumento del flujo sanguíneo a tejidos como el intestino delgado y el hígado. Por otra parte, en el hígado, los nucleótidos y nucleósidos modulan el crecimiento y la regeneración de los hepatocitos y participan en la síntesis de glucógeno.

Los nucleótidos son beneficiosos principalmente durante la infancia y en los sujetos adultos con enfermedades graves como la sepsis o politraumatismos. En estos casos, los nucleótidos de la dieta, tanto vía enteral como parenteral, mejoran el balance nitrogenado y modulan la respuesta inmunológica. En los estudios clínicos, los nucleótidos se han incorporado a fórmulas enterales junto con otros dos sustratos farmacónutrientes como la arginina y los ácidos grasos ω -3. Por ese motivo, es difícil determinar el papel concreto de cada uno de ellos en los beneficios clínicos que se han observado con la utilización de estas dietas.

En líneas generales, la suplementación con nucleótidos tiene las mismas indicaciones que hemos citado con el aminoácido arginina: pacientes oncológicos que vayan a ser sometidos a cirugía electiva mayor abdominal o de cuello^{42,63,70,71}, pacientes críticos con sepsis leve o moderada^{29,30,52}, politraumatizados^{29,57}, pacientes que vayan a ser sometidos a trasplante hepático⁷⁴ y pacientes cardíacos⁵⁶.

Cisteína

La cisteína, junto con la metionina y la taurina, forma parte de los aminoácidos azufrados, ya que en su composición incorporan azufre. La cisteína y la metionina, a diferencia de la taurina, forman parte de la estructura de las proteínas.

Es un aminoácido dispensable en el adulto sano, pero en recién nacidos prematuros y en situaciones como la enfermedad hepática o las relacionadas con la inflamación, donde su síntesis es insuficiente para cubrir las necesidades corporales, se convierte en condicionalmente esencial.

Entre las fuentes de cisteína se encuentran:

1. *Síntesis de novo*. Se produce principalmente en el hígado a partir de metionina y serina aunque también puede sintetizarse en el intestino, páncreas y riñones.
2. *Ingesta con la dieta*. Se encuentra presente en la dieta habitual tanto en alimentos de origen animal (carne de cerdo, pollo, pato, huevos, leche, pescados) como de origen vegetal (cereales integrales, arroz, frutos secos, cebollas, brócoli) y su ingesta media es de 1 g/kg/día⁶⁶.
3. *Metabolismo proteico*.

Tras la ingesta, solo un 60% llega al torrente circulatorio, ya que un 40% permanece en el intestino. Entre un 15%-25% de la cisteína circulante proviene de la liberación por parte del hígado, de la degradación proteica y de la reabsorción de cisteína de las secreciones endógenas⁸⁶.

Entre sus funciones más importantes se encuentran la participación en la composición de las proteínas, en la síntesis de taurina y, de forma destacada, su papel en la síntesis de glutatión, que constituye la molécula con mayor poder antioxidante del organismo. La biodisponibilidad de cisteína es el paso limitante en la síntesis de glutatión^{66,86}.

Los niveles de cisteína decrecen de forma importante con la edad. A pesar de ser un aminoácido dispensable, su administración con la dieta es importante ya que se ha observado que, a bajas concentraciones tisulares, la cisteína se incorpora principalmente a las proteínas y no al glutatión, por lo que se afecta el sistema de defensa antioxidante celular⁶⁶. Asimismo, en humanos sanos, la ingesta de una dieta rica en cisteína y metionina (hasta 117 mg/kg/día) se asocia con una mejoría de la concentración de cisteína en plasma y del ratio cisteína/cistina, que también posee un importante papel antioxidante⁸⁷.

El colon, el estómago, el páncreas y el bazo tienen preferencia por la cisteína que hay en la circulación, mientras que para la síntesis de glutatión se utilizan los péptidos que contienen cisteína y metionina de la dieta. Por ello, se baraja la posibilidad de que la cisteína de la dieta es más efectiva en mejorar el metabolismo durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS y otros procesos inflamatorios.

La administración oral de cisteína no es efectiva porque es rápidamente oxidada a cistina, que es un dímero de cisteína insoluble, siendo ambos aminoácidos tóxicos a niveles elevados. Sin embargo, la cisteína que se aporta en forma de proteínas con la dieta se transforma en productos derivados que no poseen esa toxicidad.

Entre los derivados de la cisteína que favorecen la defensa antioxidante se encuentran la N-acetil-cisteína (NAC) y una nueva forma denominada "queratina funcional". La queratina es una fuente natural muy rica en cisteína en su forma nativa que es insoluble y no digerible. Mediante un nuevo proceso se genera una forma de cisteína que es biodisponible y digerible, es

la llamada “queratina funcional” que, una vez reabsorbida, permite que el aminoácido pueda participar en los diferentes procesos metabólicos. En estudios preliminares *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que esta nueva forma derivada de cisteína tiene una capacidad para eliminar radicales libres comparable a otras fuentes antioxidantes de la dieta⁸⁶.

Las situaciones clínicas en las que se presume que podría ser beneficiosa la aplicación de la cisteína y de la queratina funcional, son aquellas en las que se produce un importante trastorno antioxidante como en la sepsis, el trauma, cirugía mayor, grandes quemados, enfermedad inflamatoria intestinal y miopatías asociadas a la enfermedad crítica. Aún así, son necesarios estudios que permitan determinar la verdadera aplicación clínica tanto de la cisteína como de sus derivados⁸⁶.

La adición de L-cisteína en nutrición parenteral se realiza en pacientes con enfermedad hepática y en neonatos pretérmino⁸⁷.

Creatina

La creatina o N-aminoiminometil-N-metil glicina es un aminoácido que se forma a partir de glicina, metionina y arginina en el hígado, los riñones y el páncreas. Además de la reserva corporal del músculo, también se encuentran altos niveles en el cerebro⁸⁸.

Los primeros pasos de su síntesis tienen lugar en el riñón a partir de glicina y arginina. El metabolito resultante, el acetato de guanidina, es transportado al hígado donde finalizará la síntesis al añadir un grupo metilo de la metionina.

La creatina se encuentra presente tanto en la carne como en el pescado y constituye uno de los suplementos nutricionales más extensamente utilizados por los atletas. En estos últimos se utiliza en forma de monohidrato de creatina, ya que es la única forma oficialmente aprobada en los mercados de EE. UU. y la Unión Europea. La creatina monohidrato contiene un 87,9% de creatina⁸⁹.

Entre los efectos atribuibles a la suplementación con creatina se encuentran:

1. *Efecto neuroprotector*. En estudios con animales se ha demostrado que el daño isquémico cerebral traumático se relaciona con la depleción celular de ATP y la

elevación de las especies reactivas de oxígeno (ROS). La base que determina el efecto neuroprotector de la creatina se encuentra en su capacidad para mantener la energía mitocondrial y preservar los niveles de ATP al aumentar los niveles de fosfocreatina (PCr). Los niveles de ATP en las neuronas están cuidadosamente regulados ya que, una alteración en los mismos, supone una activación de los receptores de aminoácidos excitadores, un incremento del calcio intracelular y la generación de radicales libres, todos ellos relacionados con la necrosis y la apoptosis celular⁸⁸.

2. *Efecto sobre la potencia muscular*. La creatina es uno de los suplementos nutricionales más extensamente utilizados por los atletas ya que el aumento que produce en los niveles de PCr y la generación de ATP disminuyen la fatiga muscular y mejoran la recuperación tras el ejercicio intenso⁸⁸. Además, se asocia con un aumento de la masa magra. Debido a este efecto se utiliza como ayuda en el deporte y es un posible tratamiento para determinados desórdenes neuromusculares. El único efecto secundario descrito en la literatura ha sido la ganancia de peso, aunque en algunas poblaciones clínicas supone un beneficio⁸⁹. Estudios experimentales han demostrado una estrecha relación entre las alteraciones del metabolismo de la creatina y varias enfermedades neuromusculares como las distrofias musculares de Duchenne y de Becker, la esclerosis lateral amiotrófica, la miastenia *gravis* y la miopatía diabética, entre otras. Son necesarios nuevos estudios para determinar el posible efecto beneficioso con la suplementación de creatina en estas patologías o en aquellas relacionadas con la pérdida de masa muscular⁸⁸.

Leucina

La leucina forma parte de los aminoácidos ramificados junto con la isoleucina y la valina. Uno de los puntos donde radica su interés y, en particular el de la leucina, es en su capacidad para ejercer efectos anabólicos similares a los de la insulina.

Por lo que respecta a su metabolismo, la leucina sufre una reacción inicial de transaminación hacia su ácido α -ketoisocaproato (KIC). Dicha reacción tiene lugar en el citosol y la mitocondria de las células musculares, aunque la oxidación posterior de este ácido ocurre principalmente en el hígado. La leucina puede proceder de la dieta o del metabolismo de las proteínas endógenas. Entre las fuentes naturales que aportan grandes cantidades de leucina se encuentran los productos lácteos, la carne y los huevos.

Se ha postulado que los efectos de la leucina vienen determinados por la acción de sus metabolitos y, en concreto, el que mayor relevancia clínica ha demostrado es el β -hidroxil- β -metilbutirato (HMB). A pesar de que el hígado es el órgano donde se produce la mayor síntesis de este metabolito, la cantidad producida endógenamente es muy pequeña (0,3-0,4 g/día). El músculo y otros tejidos también tienen la capacidad de producirlo aunque en muy bajas cantidades⁹⁰.

Las recomendaciones de la dosis óptima de HMB es de 3 g/día, que coincide con la dosis utilizada en la gran mayoría de los estudios. Para conseguir esta cantidad de HMB se necesitan 60 g de leucina de la dieta lo que supone consumir unos 600 g de proteína rica en leucina. Como este nivel de consumo no es posible, debe ser suplementado con la dieta.

La seguridad de la administración de HMB ha sido ampliamente estudiada de forma que, incluso con dosis mayores de 6 g/día durante un mes, no se han observado efectos adversos sobre las enzimas hepáticas, la función renal, el colesterol, los leucocitos, la hemoglobina o la glucemia. Entre los principales efectos observados con la suplementación de la HMB se encuentran cambios en el metabolismo proteico, en el metabolismo lipídico y sobre la inmunidad.

El mecanismo de acción propuesto para explicar la acción del HMB sobre el metabolismo proteico es, por una parte, su capacidad para disminuir la degradación proteica mediante la inhibición de diferentes vías metabólicas que inducen proteólisis en estados catabólicos, como la vía de las caspasas y del sistema ubiquitina-proteosoma. El otro mecanismo propuesto es el aumento de la síntesis proteica al estimular la expresión del factor 1 de crecimiento dependiente de insulina (IGF-1) y la vía de la rapamicina⁹¹.

Se desconocen los mecanismos concretos que puedan explicar su efecto beneficioso. En estudios *in vitro* se ha observado un efecto inmunomodulador del HMB, especialmente durante los periodos de estrés, haciendo necesaria la presencia de pequeñas cantidades de HMB para obtener la máxima función de los linfocitos⁹⁰.

La suplementación con HMB en atletas y sujetos sanos ha tenido resultados variados. Los efectos beneficiosos observados en algunos estudios han sido un aumento de la masa magra y de la fuerza durante el entrenamiento, así como un descenso en la presión arterial y en los niveles de LDL, especialmente en sujetos con hipercolesterolemia^{92,93}. En otros estudios sobre población anciana malnutrida que recibían nutrición enteral se ha podido constatar un efecto beneficioso al conseguir un aumento tanto del peso como del índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y de las caderas.

Pacientes con patología crónica como SIDA, cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desarrollan una importante pérdida de masa muscular que conlleva el descenso en la actividad funcional, la calidad de vida y la supervivencia. Por ello, la suplementación con HMB ha sido estudiada en estas situaciones aunque son muy escasos los estudios en cada una de ellas⁹¹:

1. *Cáncer*. En modelos animales de cáncer se ha demostrado beneficios con la suplementación de HMB, como una atenuación de la pérdida de masa muscular, del crecimiento tumoral y una supervivencia más prolongada.
2. *SIDA*. La suplementación con HMB en pacientes con SIDA y pérdida de masa muscular supuso un aumento de la masa magra así como un aumento del recuento celular de CD3, CD4 y CD8, sugiriendo el papel beneficioso del HMB sobre el sistema inmunitario de pacientes inmunocomprometidos.
3. *Politraumatizados*. Con la suplementación de HMB en pacientes traumatizados que recibían nutrición enteral se observó un descenso en la excreción de nitrógeno, probablemente por una disminución en la degradación proteica, un aumento de la síntesis proteica o ambos simultáneamente.

4. EPOC. En este tipo de pacientes se detectó cierto efecto antiinflamatorio al disminuir la proteína C reactiva y de leucocitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Augustin O, Martínez de Victoria E. Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutr Hosp*. 2006;21(Sup 2): 1-14.
2. Gil Hernández A, Sánchez de Medina F. Funciones y metabolismo de los nutrientes. En: Gil A Ed. *Tratado de Nutrición, Tomo I, Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010. p. 17- 42.
3. Waterlow JC. Whole-body protein turnover in humans; past, present and future. *Annu Rev Nutr*. 1995; 15:57-92.
4. Welle S, Nair KS. Relationship of resting metabolic rate to body composition and energy expenditure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1990;258:990-8.
5. Gil Hernández A, Sánchez de Medina F. Síntesis, degradación y recambio de las proteínas. En: Gil A Ed. *Tratado de Nutrición, Tomo I, Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010. p. 119-49.
6. Shambaugh GE. Urea biosíntesis. I. The urea cycle and relationships to the citric acid cycle. *Am J Clin Nutr*. 1977;30:2083-87.
7. Veldhorst MA, Westerterp MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:519-26.
8. Pérez Llamas F, Larqué Daza E, Zamora Navarro S. Calidad nutritiva de los alimentos. En: Gil A Ed. *Tratado de Nutrición, Tomo II, Composición y calidad nutritiva de los alimentos*. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010. p. 563-83.
9. WHO/FAO/UNU. Protein and aminoacid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Technical Report Series 2007;Nº 935, World Health Organisation, Geneva.
10. Fouillet H, Bos C, Gaudichon C, Tomé D. Approaches to quantifying protein metabolism in response to nutrient ingestion. *J Nutr*. 2002;132: 3208S-18S.
11. Fouillet H, Mariotti F, Gaudichon C, Bos C, Tomé D. Peripheral and splanchnic metabolism of dietary nitrogen are differently affected by the protein source in humans. *J Nutr*. 2002;132: 125-33.
12. Bohé J, Low A, Wolfe RR, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol*. 2003;552:315-24.
13. Balage M, Dardevet D. Long-term effects of leucine supplementation on body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:265-70.
14. Campbell WW, Johnson CA, McCabe GP, Carnell NS. Dietary protein requirements of younger and older adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1322-29.
15. Linn T, Santosa B, Grönemeyer D, Aygen S, Scholz N, Busch M et al. Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia* 2000;43:1257-65.
16. Gannon MC, Nutall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53: 2375-82.
17. Serra Rexach JA. Consecuencias clínicas de la sarcopenia. En: Planas Vilá M Coord. *Actualizaciones en el metabolismo y la nutrición de órganos y sistemas*. Madrid: Aula Médica 2009. p. 53-8.
18. Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:40-7.
19. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinicians's controversial point of view. *Exp Gerontol*. 2008;43:674-8.
20. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Sarcopenia y caquexia neoplásica: similitudes y diferencias. En: Planas Vilá M Coord. *Actualizaciones en el metabolismo y la nutrición de órganos y sistemas*. Madrid: Aula Médica 2009. p. 43-51.
21. Burgos Peláez R, Arribas Hortigüela L. Enfoque terapéutico global de la sarcopenia. En: Planas Vilá M Coord. *Actualizaciones en el metabolismo y la nutrición de órganos y sistemas*. Madrid: Aula Médica 2009. p. 59-68.
22. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1065-73.
23. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *Nutr Metab*. 2008;5:1-17.
24. Chandrasegaram MD, Plank LD, Windsor JA. The impact of parenteral nutrition on the body composition of patients with acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:65-73.
25. García de Lorenzo y Mateos A. Respuesta metabólica a la agresión. Soporte nutrometabólico en el paciente grave. En: García de Lorenzo A Coord. *Soporte nutricional especializado en el paciente grave*. Madrid: EdikaMed 2007. p. 1-11.
26. Greig PD, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM. Parenteral nutrition in septic patients: effect of increasing nitrogen intake. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46:1040-47.
27. Iresjo BM, Korner U, Larsson B, Henriksson BA, Lundholm K. Appearance of individual amino acid concentrations in arterial blood during steady-state infusions of different amino acid formulations to ICU patients in support of whole-

- body protein metabolism. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:277-85.
28. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28:387-400.
 29. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210-23.
 30. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B et al. ASPEN Board of Directors and the American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277-316.
 31. Mesejo A, Sánchez Alvarez C, Arboleda Sánchez JA. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. *Consensus SEMICYUC-SENPE: Obese patient.* *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):54-58.
 32. Mesejo Arizmendi A, Martín Oliva S, Juan Díaz M. Soporte nutricional especializado, sistema y órgano específicos. En: García de Lorenzo A Coord. Soporte nutricional especializado en el paciente grave. Madrid: EdikaMed 2007. p. 125-40.
 33. Oudemans-van Stratten HM, Bosman HM, Treskes M, van der Spoel HJJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcomes in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001;27: 84-90.
 34. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol.* 2005;204:392-401.
 35. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J et al. Parenterally administered dipeptid-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med.* 2006; 34:381-6.
 36. Wischmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35(Sup):S541-S4.
 37. Ziegler T, Ogden L, Singleton K, Luo M, Fernández-Estívariz C, Griffith DP et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock proteína 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1079-86.
 38. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30:2022-9.
 39. Berg A, Bellander BM, Wanecsek M, Gamrin L, Elving A, Rooyackers O et al. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med.* 2006;32:1741-6.
 40. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clinical Nutrition* 2009; 28:378-86.
 41. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7537-41.
 42. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006;25:224-44.
 43. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L et al. Glutamine administration reduces gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med.* 2001;29:2075-80.
 44. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2003;31:2444-9.
 45. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Cœffier M, Hecketsweiler B. L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the french controlled, randomized, double blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34: 598-604.
 46. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A et al. The effect of l-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39:1263-8.
 47. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P et al. L-Alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:2032-7.
 48. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC et al. Effect of a glutamine enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716-21.
 49. Juan Díaz M. Control metabólico e infeccioso en pacientes críticos mediante la administración de una dieta enteral específica para diabetes suplementada con glutamina [tesis doctoral]. Valencia. Universidad de Valencia 2012.
 50. Bordejé Laguna L, Lorenzo Cárdenas C, Acosta Escribano J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. *Consensus SEMICYUC-SENPE: Severe acute pancreatitis.* *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):32-36.
 51. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CHC, Ockenga J et al. ESPEN Guidelines on par-

- enteral nutrition: pancreas. *Clinical Nutrition* 2009;28:428-35
52. Sánchez Álvarez C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Gastrointestinal surgery. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):41-5.
 53. Vaquerizo Alonso C, Grau Carmona T, Juan Díaz M. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Hiperglycemia and diabetes mellitus. *Nutr Hosp.* 2011; 26(Sup 2):46-9.
 54. Planas M, Fernández-Ortega JF, Abilés J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Oncohematological patient. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):50-3.
 55. Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Septic patient. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):67-71.
 56. Jiménez Jiménez FJ, Cervera Montes M, Blesa Malpica AL. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Cardiac patient. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):76-80.
 57. Blesa Malpica AL, García de Lorenzo y Mateos A, Robles González A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Multiple trauma patient. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):63-6.
 58. Acosta Escribano J, Herrero Meseguer I, Conejero García-Quijada R. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Neurocritical patient. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):72-5.
 59. García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez Sánchez SM. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Critically-ill burned patient. *Nutr Hosp.* 2011; 26(Sup 2):59-62.
 60. López Martínez J, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Jiménez Jiménez FJ. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Acute renal failure. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):21-6.
 61. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer P, Cook D, Jones G, Albert M et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.
 62. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, González-Huix F, López-Martínez J, Miján A et al. Clinical Evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition* 2003;19:805-11.
 63. August DA, Huhmann MB and the American Society for Parenteral And Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support therapy during anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN* 2009;33:472-500.
 64. Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE, Wu G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* 2002;56:427-38.
 65. Morris SM. Arginine: beyond protein. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(Supl):S508-S12.
 66. Gil Hernández A, Sánchez de Medina F. Aminoácidos semiesenciales y derivados de aminoácidos de interés nutricional. En: Gil A Ed. Tratado de nutrición, Tomo I, Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2ª ed. Madrid: Panamericana, 2010. p. 486-521.
 67. Fontana L, Sáez MJ, Santisteban R, Gil A. Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica. *Nutr Hosp.* 2006;21(Sup 2):15-29.
 68. Dong J, Qin L, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162:959-65.
 69. Popovic PJ, Zeh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr.* 2007;137(Sup):S1681-S6.
 70. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2006;25:245-59.
 71. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surgical Oncology* 2012;21:87-95.
 72. Schols J, Heyman H, Meijer EP. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: an overview of studies with an arginine enriched oral nutritional supplement. *Journal of Tissue Viability* 2009;18:72-9.
 73. Van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition* 2010;26:867-72.
 74. Montejo JC, Mesejo A, Bonet A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Liver failure and transplantation. *Nutr Hosp.* 2011;26(Sup 2):27-31.
 75. Bocchi EA, de Moraes AV, Esteves A, Bacal F, Auler JO, Carmona MJ et al. L-Arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin Cardiol.* 2000;23:205-10.
 76. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P et al. ESPEN Guide-

- lines on parenteral nutrition: Cardiology and Pneumology. *Clinical Nutrition* 2009;28:455-60.
77. Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp.* 2002;17:262-70.
 78. Bouckennooghe T, Remacle C, Reusens B. Is taurine a functional nutrient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:728-33.
 79. Van Stijn M, Vermeulen M, Siroen M, Wong L, Petrousjka van de Tol M, Ligthart-Melis G et al. Human taurine metabolism: fluxes and fractional extraction rates of the gut, liver and kidneys. *Metabolism Clin Experimental* 2012;61:1036-40.
 80. De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA, Botella-Carretero JI, Zamarrón I, Vázquez C. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp.* 2010;25: 910-9.
 81. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clinical Nutrition* 2009;28:467-79.
 82. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH, Boldrini G, Castagneto M. Taurine and pulmonary hemodynamics in sepsis. *Amino Acids* 2000;18:389-97.
 83. Rudolph FB. The biochemistry and physiology of nucleotides. *J Nutr.* 1994;124(Sup):S124-S7.
 84. Gil Hernández A, Sánchez Pozo A. Metabolismo de nucleótidos. En: Gil A Ed. *Tratado de nutrición*, Tomo I, Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010. p. 523-60.
 85. Grimble GK, Westwood OM. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:57-64.
 86. McPherson RA, Hardy G. Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14:562-8.
 87. Yarandi SS, Zhao VM, Hebbar G, Ziegler T. Amino acids composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:75-82.
 88. Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2000;48:723-9.
 89. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids* 2011; 40:1369-83.
 90. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *J Nutr Biochem.* 1997;8:300-11.
 91. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition* 2013;29:29-36.
 92. Nissen SL, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr.* 2000; 130:1937-45.
 93. Nissen SL, Sharp RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J Appl Physiol.* 2003; 94:651-9.

RECURSOS WEB

- <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish>
<http://www.harrisonmedicina.com>
<http://www.nutritioncare.org>
<http://www.nutrition.org>
<http://www.cochrane.org>
<http://www.martindalecenter.com>

GARCÍA GÓMEZ, M.^a DEL CASTAÑAR

Médica Adjunta. Sección de Endocrinología y Unidad de Nutrición.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Correspondencia: casti_gg@yahoo.com

Conceptos clave

- ✓ **ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES:** serie de ácidos grasos polinsaturados que el organismo no puede sintetizar y que se tienen que aportar con la dieta, ya que son necesarios, junto con sus productos metabólicos, para el correcto mantenimiento de la salud, la reproducción y crecimiento del ser humano. Se consideran esenciales el ácido linoleico y el linoléico.
- ✓ **EICOSANOIDES:** mediadores químicos, con una gran actividad biológica, que derivan de tres ácidos grasos polinsaturados de veinte átomos de carbono, que se encuentran en los fosfolípidos de las membranas. Destacan las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, ciertos hidroxiácidos precursores de los leucotrienos y lipoxinas.
- ✓ **RESOLVINAS:** mediadores químicos derivados de dos ácidos grasos de la serie n-3 u omega-3, el ácido eicosapentaenoico (resolvinas serie E) y del ácido docosahexaenoico (docosanoídeos, incluyen resolvinas de la serie D y otros compuestos conocidos como protectinas). Se denominan así debido a que poseen efectos antiinflamatorios, inmunorreguladores y un potente poder de resolución de la inflamación.
- ✓ **EMULSIÓN LIPÍDICA:** dispersión de lípidos en un líquido no miscible con los mismos para su administración endovenosa, utilizada principalmente como fuente de energía y ácidos grasos esenciales. Se diferencian según su composición y proporción de ácidos grasos.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre los lípidos y en particular determinados ácidos grasos (AG), y su impacto sobre la salud, ha aumentado de forma espectacular en los últimos veinte años, tras la realización de numerosos estudios poblacionales. Entendemos ahora mejor cómo se metabolizan, cómo forman parte de membranas celulares, cómo regulan la transcripción y expresión de genes, actuando como transductores de señales intra e intercelulares y cómo interactúan en-

tre ellos. Los lípidos no se deben considerar únicamente nutrientes con una función energética, a pesar de constituir la mayor fuente de energía para el organismo. Tienen una gran importancia en el crecimiento y desarrollo en etapas iniciales de la vida, así como en la aparición de enfermedades crónicas en la edad adulta. Así ciertos AG omega-3 (n-3) y omega-6 (n-6), nutrientes esenciales, pueden afectar a la prevalencia y severidad de ciertas enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus*, cáncer y enfermedades degenerativas¹.

El organismo humano sintetiza numerosos AG denominados no esenciales, pero hay otros que deben ser incorporados por medio de la dieta, ya que no somos capaces de sintetizarlos, por lo que se conocen como esenciales. En 1929 George y Mildred Burr² observaron que la alimentación de ratas con una dieta sin grasas, producía un crecimiento muy pobre de los animales, dermatitis grave, pérdida de peso y pelaje, y a veces la muerte. No fue hasta 1963 cuando Hansen *et al.* demostraron en humanos la clara necesidad del aporte de ciertos AG en la dieta³.

El objetivo de este capítulo es recordar los aspectos metabólicos básicos de los lípidos, en especial de los AG, estableciendo con mayor detalle su papel en relación con la actividad inflamatoria y el sistema inmunológico. Analizaremos la composición lipídica de algunas de las fórmulas de nutrición enteral comercializadas en España, y especialmente el contenido de AG de la serie n-3 y la relación n-6/n-3. Finalmente, se revisará el uso de las diferentes emulsiones lipídicas en nutrición parenteral, analizando la evidencia científica disponible para intentar establecer qué tipo de emulsión es la más indicada para cada paciente.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS

Es importante establecer que, aunque muchas veces se usan como términos intercambiables, a menudo erróneamente, lípidos, grasas y aceites, son conceptos diferentes. Las grasas, sólidas a

temperatura ambiente y los aceites, líquidos a esa misma temperatura, son componentes de lo que se conoce en bioquímica como lípidos. El término “lípidos” proviene del griego, (*lip(o)-λίπος* gr. ‘grasa’ + *-id(o)* quím. ‘derivado de’), mientras que el término “grasas” procede del latín *crassus*, que significa denso o gordo. Los lípidos se consideran un conjunto heterogéneo de moléculas orgánicas, presentes en todas las células, que tienen en común su insolubilidad en agua y su solubilidad en disolventes orgánicos. Tradicionalmente se ha utilizado esta definición, pero en los últimos años se considera que no es precisa, y que podría incluir compuestos no lipídicos, por lo que se ha propuesto una nueva definición y clasificación por el Comité Internacional para la Clasificación y Nomenclatura de Lípidos y por el LIPID MAPS (*Lipid Metabolites And Pathways Strategy*)^{4,5}. Se trata de una clasificación centrada en aspectos bioquímicos, que define los lípidos como pequeñas moléculas hidrófobas o anfipáticas que se originan completamente o en parte por la condensación de tioésteres basada en carbaniones o por la condensación de unidades de isopreno basada en carbocationes. Establece ocho categorías de lípidos (AG, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, sacarolípidos, policétidos, lípidos prenoles y lípidos esteroides) con sus clases y subclases (Tabla I).

La grasa alimentaria incluye todos los lípidos en tejidos animales y vegetales que se ingieren como alimentos. Los lípidos pueden ser ésteres de un alcohol y de AG, pero además de estos elementos fundamentales pueden contener otras estructuras en su molécula, por lo que

TABLA I Clasificación de lípidos	
Categoría	Ejemplo
Ácidos grasos	Ácido docosahesanoico
Glicerolípidos	Triacilglicéridos
Glicerofosfolípidos	Fosfatidilcolina
Esfingolípidos	Esfingosina
Sacarolípidos	UDP-3-O-(3-hidroxi-tetradecanoil)-N-acetilglucosamina
Policétidos	Aflatoxina
Lípidos prenoles	Farnesol
Lípidos esteroides	Colesterol

también se les ha clasificado en lípidos *simples*, *complejos* y *derivados*. Los lípidos más comunes de las grasas o de los aceites son los glicerolípidos, entre los que predominan los triacilglicéridos (triglicéridos), considerados *lípidos simples*. Son también los lípidos más abundantes del cuerpo, estando la mayor parte almacenados en el tejido adiposo. Están constituidos por una molécula de glicerol, y tres AG (iguales o diferentes) que definen su actividad (Fig. 1). También se puede encontrar en la dieta, pero en menores cantidades, glicerofosfolípidos (fosfolípidos) y esfingolípidos, conocidos como *lípidos complejos*.

Los fosfolípidos son el segundo componente lipídico más importante del organismo, similares en estructura a los triglicéridos, pero se ha sustituido un AG por ácido fosfórico. Se conocen como *lípidos derivados* los productos de las hidrólisis de los previos: AG, esteroides, vitaminas liposolubles (A,D,E,K), eicosanoides, isoprenoides.

Los esteroides (colesterol en los tejidos animales y fitosteroides en los vegetales), aunque menos abundantes, tienen una gran importancia biológica en la formación de membranas y como precursores de esteroides. Se caracterizan por una estructura policíclica compleja derivada del ciclopentanofenantreno⁶. Los AG son los componentes lipídicos más importantes, por su papel clave en la nutrición como fuente de energía y por sus funciones metabólicas y estructurales.

Por ello nos detendremos más adelante con más detalle en este tipo de lípidos.

FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos son nutrientes que han dejado de ser considerados como simples fuentes de energía, al comprobarse que están implicados en múltiples procesos. Contribuyen a la palatabilidad de los alimentos, siendo los componentes más importantes en la saciedad posprandial. La importancia de los lípidos viene dada por su papel en diferentes aspectos que se podrían organizar en tres grandes grupos de funciones:

Energética

1. Principal combustible energético, actuando tanto de forma inmediata, con la combustión de AG o como reservorio de energía a largo plazo, almacenados en el tejido adiposo como triglicéridos.
2. Suministrar los AG esenciales, el ácido linoleico (LA) y ácido α -linoléico (ALA).

Estructural

1. Papel estructural en la formación de membranas biológicas, formando parte mayoritaria de ellas (sobre todo fosfolípidos, colesterol y esteroides). Afectan a propiedades

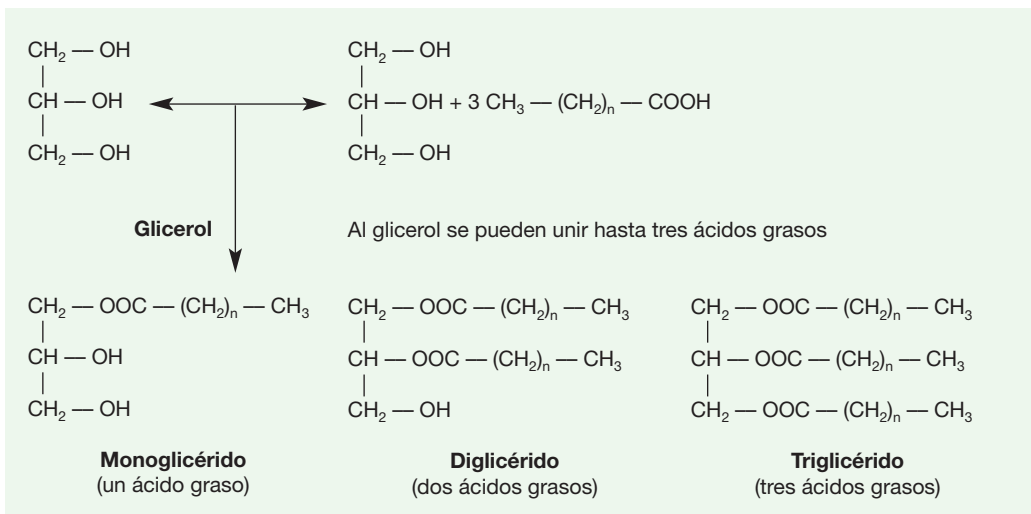


Figura 1. Estructura de los glicéridos.

- tan importantes de la membrana como su fluidez, procesos de transporte transmembrana y la actividad de ciertos receptores y proteínas que se encuentran en la misma.
- Defensa mecánica de órganos internos, y termorregulación corporal.
 - Ayudar en la absorción intestinal y transporte de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) y otros nutrientes esenciales también liposolubles.

Reguladora

- Interviene en la señalización intercelular, por medio de hormonas y otras moléculas sintetizados a partir de lípidos, e intracelular por medio de AG. Son también precursores de compuestos biológicos activos como los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos). Forman parte de múltiples procesos celulares, entre ellos el control de la homeostasis vascular, coagulación sanguínea y fenómenos inflamatorios⁷.
- Regulación en la expresión de ciertos genes, ya sea por estimulación o inhibición de la formación de sus productos de expresión (RNA y/o proteínas), o uniéndose a receptores nucleares como son los receptores activados por proliferadores de peroxisomas o PPARs.

DIGESTIÓN, ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DE LÍPIDOS

La mayor parte de los lípidos que se aportan, tanto por medio de la dieta oral como en nutrición artificial, se hace en forma de triglicéridos (93%-95% del total) que se deben hidrolizar para dar AG y monoacilglicéridos antes de ser absorbidos. La digestión comienza en el estómago, aunque el proceso de la lipólisis gástrica es poco importante en los adultos. Después pasan al intestino, donde estas sustancias hidrofóbicas se mezclan con la bilis. Los ácidos biliares, que derivan del colesterol, emulsionan los triglicéridos y los ésteres de AG de cadena larga, contribuyendo así a la formación de micelas. Esto hace que aumente la zona de actuación posterior de las lipasas pancreáticas, proceso especialmente importante para los triglicéridos de cadena larga

(TCL). Los AG de hasta diez átomos de carbono de longitud y el glicerol pueden absorberse directamente a nivel de los enterocitos, pasando a la circulación sanguínea portal a través de los capilares para ser captados por las proteínas transportadoras que los llevan al hígado. La lipasa pancreática cataliza la hidrólisis de los AG de los enlaces éster sn-1 y sn-3, generando 2-monoacilglicéridos y AG.

Los productos resultantes de la digestión de los lípidos alimentarios por las lipasas, al ser hidrofóbicos, deben ser solubilizados en la luz intestinal, de nuevo por medio de los ácidos biliares, formándose micelas mixtas, para poder transportarse hasta la membrana apical del enterocito, donde se absorben. Tras esta absorción, los AG de la micela se disocian y difunden a través de la membrana plasmática de los enterocitos para entrar en su citoplasma. Allí los AG y los 2-monoacilglicéridos se vuelven a esterificar para dar lugar de nuevo a triglicéridos. Estos lípidos se unen a proteínas, las apoproteínas (apo A1, B48) y se modifican por el complejo de Golgi, dando lugar a los quilomicrones, un tipo de lipoproteínas que por exocitosis salen del enterocito y entran al capilar linfático (Fig. 2).

La digestión de los lípidos se produce de forma eficaz y casi completa en el intestino delgado. Las enfermedades que alteran la secreción biliar, como la obstrucción biliar o los trastornos hepáticos, ocasionan graves deficiencias en la absorción de los lípidos. Esto ocurre también con las enfermedades que afectan a la secreción pancreática de las enzimas con actividad lipasa, como la fibrosis quística. Los triglicéridos con longitudes de cadena medias (TCM) se toleran mejor en las personas que presentan una absorción deficiente de lípidos, por lo que en estos casos se utilizan como fuente de energía.

Los quilomicrones van del sistema linfático a la circulación sanguínea pasando del conducto torácico a la vena subclavia izquierda. Los AG pueden ser transportados unidos a la albúmina o como lípidos esterificados en las lipoproteínas, nunca los lípidos circulan libres dada su insolubilidad en el agua. Las lipoproteínas son unas partículas esféricas que consisten en un núcleo de triglicéridos y colesterol esterificado, y un revestimiento formado por una monocapa de fosfolípidos en el que se encuentran esparcidas moléculas de colesterol sin esterificar. Este sis-

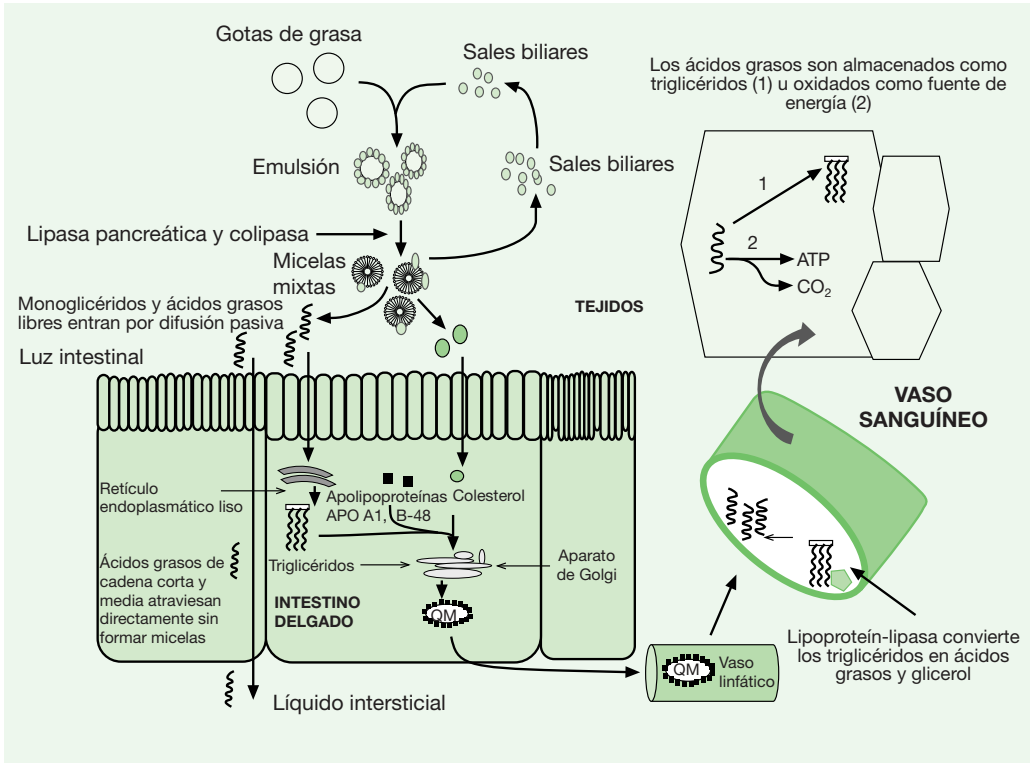


Figura 2. Digestión y absorción de lípidos.

tema permite transportar mayores cantidades de AG que la albúmina. Además, este transporte permite un aporte más selectivo a los tejidos, ya que existe interacción entre las proteínas de las lipoproteínas con receptores celulares superficiales y enzimas específicos de cada tejido, circunstancia que no ocurre con el transporte de AG con la albúmina. Los lípidos se transportan principalmente a hígado, tejido adiposo y otros órganos como corazón.

En las células endoteliales, por medio de la lipoproteína-lipasa, se hidrolizan los triglicéridos de los quilomicrones, dando AG libres y glicerol, que serán usados por las células como combustible o se almacenarán en forma de triglicéridos. Los restos de los quilomicrones, con elevado contenido en colesterol son llevados al hígado donde son absorbidos por endocitosis.

El colesterol y triglicéridos sintetizados en el hepatocito (grasa endógena) son secretados a la sangre unidos en forma de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), partículas de gran ta-

maño que permiten el transporte de triglicéridos a diferentes órganos, principalmente tejido adiposo y muscular. Al perder triglicéridos las VLDL pasan a LDL (lipoproteínas de baja densidad), productos finales del metabolismo de estas lipoproteínas. El excedente de colesterol se reenvía al hígado unido a proteínas formando HDL (lipoproteínas de alta densidad), que transportan el 15%-40% del colesterol del plasma.

ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Los AG son moléculas lipídicas lineales que presentan un grupo carboxilo terminal unido a una cadena hidrocarbonada (Fig. 3). Pueden clasificarse de diferentes maneras, en función del número de dobles enlaces que presenten (grado de insaturación) o en función del número de átomos de carbono (longitud de la cadena). Según el grado de saturación existen dos grandes grupos de AG, los saturados, (AGS) sin dobles enlaces y los insaturados, que contienen dobles

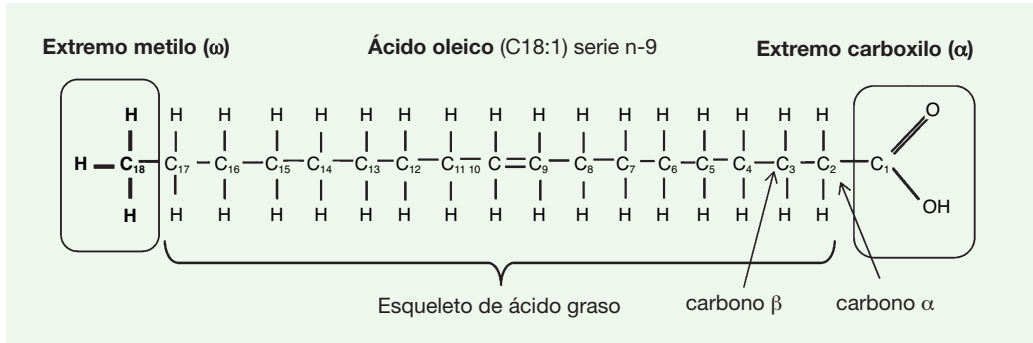


Figura 3. Estructura de un ácido graso.

enlaces. Este grupo se subdivide en AG monoinsaturados (AGMI), con un doble enlace, y polinsaturados (AGPI) aquellos que contienen dos o más dobles enlaces en su cadena. Los AG n-9 son AGMI que se caracterizan porque el primer doble enlace está en la posición 9, los más característicos son el ácido oleico y el ácido erúxico. En el grupo de los AGPI, en función de la posición del último doble enlace respecto al metilo terminal de la molécula, existen doce familias, siendo las principales los AGPI n-3, derivados del ALA y los AGPI n-6, derivados del LA. En el caso de los AGS según su número de átomos de carbono se clasifican en cadena corta (3 a 7), media (8 a 13), larga (14 a 20) y muy larga (≥ 21). Sin embargo, los AG insaturados según su longitud de cadena se dividen en tres categorías, cadena corta (≤ 19), cadena larga (20 a 24) y cadena muy larga (≥ 25)⁸.

Casi todos los AG insaturados poseen dobles enlaces en configuración *cis*, es decir que los átomos de hidrógeno que se encuentran en los átomos de carbono unidos por dobles enlaces están orientados hacia el mismo lado de la molécula. Sin embargo, en la configuración *trans* los átomos de hidrógeno están orientados en lados opuestos.

Existen diferentes sistemas de nomenclatura para identificar los AG, pero algunas no proporcionan suficiente información sobre su estructura. Se recomienda la propuesta por la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC)⁹, que los nombra en base al número de átomos de carbono y al número y posición del doble enlace en relación al grupo carboxilo. Sin embargo, en muchos artículos científicos, se sigue usando los nombres comunes o históricos

de ciertos AG dado que los propuestos por la IUPAC aunque precisos y técnicamente correctos, pueden ser muy largos. La *tabla II* muestra los AG más comunes con sus nombres más usados (común, sistemático).

METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Catabolismo y β -oxidación de los ácidos grasos

Los AG que no se incorporan a los diferentes tejidos o no se usan para sintetizar eicosanoides se utilizan para producir energía por medio de la β -oxidación. Esto ocurre en las mitocondrias de todas las células, siendo muy importante este proceso en hígado, músculo esquelético y miocardio. Aunque la oxidación ocurre, sobre todo, a nivel mitocondrial, también se oxidan AG en los microsomas y en los peroxisomas. En este proceso, de forma cíclica, se van produciendo mediante diferentes deshidrogenasas moléculas de acetyl CoA, resultado de la oxidación en el carbono β , que entrarán en diferentes rutas metabólicas para producir acetato y ATP. La carnitina es necesaria para transportar los AG de más de 12 átomos de carbono al interior de la mitocondria desde el citoplasma, ya que existe un transportador específico que solo funciona en presencia de L-carnitina. Sin embargo, los AG de menos de 12 átomos, aportados principalmente por las dietas con TCM, no necesitan carnitina, por lo que estos se recomiendan a pacientes con problemas en la β -oxidación.

Hay que recordar que dado que la relación hidrógeno/oxígeno es menor al disminuir el nú-

TABLA II Nomenclatura de los ácidos grasos de mayor interés nutricional

Nombre común	Sistemático	Abreviatura Número dobles enlaces: posición primer doble enlace	Dobles enlaces
ÁCIDOS GRASOS SATURADOS			
Butírico	Butanoico	C4:0	—
Caproico	Hexanoico	C6:0	—
Caprílico	Octanoico	C8:0	—
Cáprico	Decanoico	C10:0	—
Láurico	Dodecanoico	C12:0	—
Mirístico	Tetradecanoico	C14:0	—
Palmitico	Hexadecanoico	C16:0	—
Estearico	Octadecanoico	C18:0	—
ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS			
Palmitoleico	9-cis-hexadecanoico	C16:1	9
Oleico	9-cis-octadecaenoico	C18:1	9
Elaídico	9-trans-octadecaenoico	C20:1	9
Gadoleico	9cis-eicosaenoico	C20:1	9
Gondoico	11cis-eicosaenoico	C20:1	11
Erúcico	13-cis-docosaenoico	C22:1	13
Nervónico	15-cis-tetracosenoico	C24:1	15
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS N-3			
α-Linolénico	9c, 12c, 15c octadecatrienoico	C18:3	9, 12, 15
Estearidónico	6c, 9c, 12c, 15c octadecatetraenoico	C18:4	6, 9, 12, 15
Eicosapentanoico	5c, 8c, 11c, 14c, 17c eicosapentaenoico	C20:5	5, 8, 11, 14, 17
Docosapentaenoico	7c, 10c, 13c, 16c, 19c docosapentaenoico	C22:5	7, 10, 13, 16, 19
Docosahexaenoico	4c, 7c, 10c, 13c, 16c, 19c docosahexaenoico	C22:6	4, 7, 10, 13, 16, 19
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS N-6			
Linoleico	9c, 12c octadecadienoico	C18:2	9, 12
γ-Linolénico	6c, 9c, 12c octadecatrienoico	C18:3	6, 9, 12
Dihomo-γ-linolénico	8c, 11c, 14c eicosatrienoico	C20:3	8, 11, 14
Araquidónico	5c, 8c, 11c, 14c eicosatetraenoico	C20:4	5, 8, 11, 14

c: cis. t: trans

mero de átomos de carbono, la oxidación de los AG de cadena corta produce menos energía que los de cadena larga. La estructura y la longitud del AG afecta a la velocidad de oxidación. Va-

rios estudios en animales y humanos sugieren que los AG de cadena larga son oxidados más lentamente, y que los insaturados se metabolizan más rápidamente que los saturados. Tam-

bién influye la configuración *cis/trans*, ya que la oxidación de los AG *trans* es menos efectiva que la de sus isómeros *cis*.

Síntesis de ácidos grasos

Una proporción importante se adquiere a partir de la dieta, pero también se pueden sintetizar AG *de novo* a partir de acetil-CoA en el citoplasma de las células, fundamentalmente en hígado, glándulas mamarias y en menor cantidad en tejido adiposo. Se construyen por la adición secuencial de dos átomos de carbono al acetil-CoA, siendo el dador de carbonos el malonil-CoA. La Acetil-CoA carboxilasa, generadora del malonil-CoA es la enzima limitante, regulada por diferentes hormonas, siendo glucagón y adrenalina inhibidores y la insulina activadora. El producto principal de la síntesis de AG es el palmitato (C16:0). A partir de este se pueden formar AG de cadena más larga, integrándose en diversas rutas metabólicas de elongación y saturación según las necesidades del organismo. La elongación se produce por la adición de unidades de malonil-CoA, pudiéndose sintetizar cadenas de hasta 20 átomos de carbono.

La insaturación tiene lugar por complejos enzimáticos conocidos como desaturasas, pudiéndose introducir hasta tres dobles enlaces. En los animales, la desaturación finaliza con la formación de AGPI de la serie n-9, ya que no se pueden introducir dobles enlaces más allá del carbono 9, por lo que no se pueden sintetizar el LA ni el ALA, que sin embargo si son sintetizados por las plantas. Es por ello que, estos AG que se necesitan para la producción de eicosanoides y de AGPI de cadena larga, se consideran esenciales, ya que se deben aportar con la dieta.

Las fuentes más comunes del LA son diferentes productos vegetales como la soja, el maíz, el cártamo y frutos secos, estando el ALA presente en aceites de semilla de lino (fuente más abundante), soja, o colza, en nueces así como en todas las verduras con hoja¹⁰. Los AG sintetizados son esterificados con glicerol para formar triglicéridos. Los AG de la dieta tienen una importante influencia en la síntesis *de novo* y es muy probable que dietas muy ricas en AG (excepto AG de cadena corta) produzcan inhibición de la lipogénesis y aumento de la β -oxidación.

Síntesis de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga a partir de los ácidos grasos esenciales

Tras su obtención a partir de la dieta, el LA y el ALA producen, por medio de diferentes pasos enzimáticos de elongación y desaturación, AG de mayor tamaño y con mayor grado de insaturación (Fig. 4). Esta síntesis la llevan a cabo diferentes enzimas, a nivel del retículo endoplasmático liso, las elongasas (que aumentan el tamaño de la cadena) y las desaturasas, $\Delta 6$ y $\Delta 5$ (que introducen nuevos dobles enlaces). En el caso de la serie n-3 existe una β -oxidación final a nivel peroximal, que produce un acortamiento de la cadena. El LA, de la serie n-6, es el precursor del ácido araquidónico (AA) mientras que el ALA, de la serie n-3 lo es del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA). Esta conversión es bastante ineficiente, principalmente en lo que se refiere a la producción de DHA. En concreto, se estima que la eficacia de conversión de ALA a EPA es 0,2%, a docosapentaenoico (DPA) del 0,13% y a DHA del 0,05%¹¹.

Los AG de las dos series compiten por desaturasas y elongasas, produciéndose el mayor nivel de competición a nivel del AA y del EPA. Estas enzimas, especialmente la $\Delta 6$ -desaturasa, tienen una mayor afinidad por los AG más insaturados, es decir los de la serie n-3. Sin embargo el LA es el AG más abundante en la dieta occidental, por lo que los derivados de la serie n-6 se encuentran en una concentración mayor en los tejidos corporales que los de la n-3. El porcentaje de ALA presente en los lípidos tisulares y en plasma supone menos del 0,5% de todos los AG¹². La mayor especificidad de la $\Delta 6$ -desaturasa por el ALA se observa por el hecho de que basta un aporte menor al 2% de las calorías como ALA, para que se inhiba casi totalmente la conversión del LA en sus derivados. Sin embargo, se requiere una concentración diez veces mayor de LA para inhibir totalmente la transformación del ALA. Si se quiere bloquear la transformación de LA en AA en un 50% se necesita un aporte del ALA de solo un 0,5% de las calorías. Sin embargo, para reducir a la mitad la transformación del ALA en EPA se requiere un aporte del LA equivalente a un 7% de las calorías. En relación a esto, la evidencia científica indica que la relación óptima entre los AG de la serie n-6/n-3 en

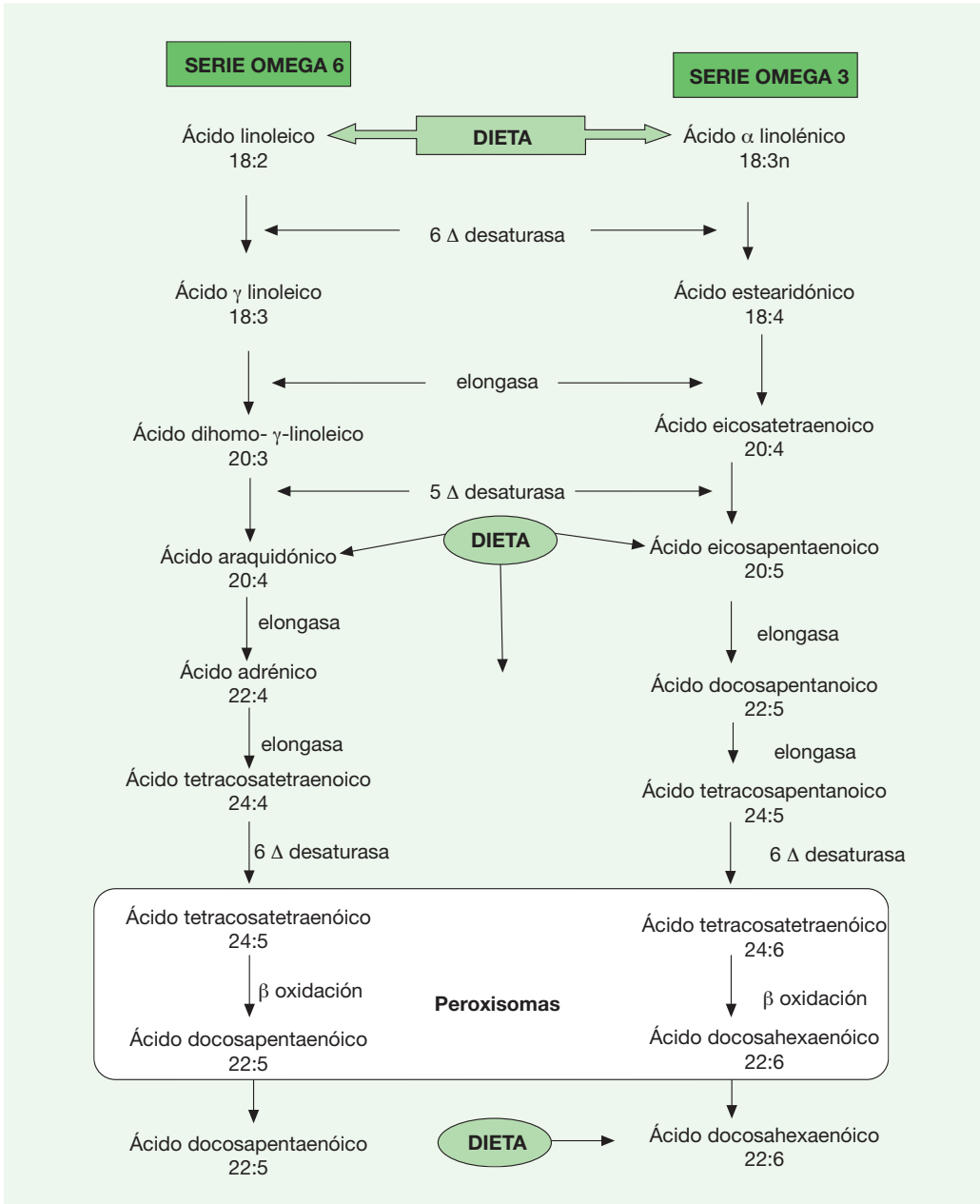


Figura 4. Metabolismo de los ácidos grasos polinsaturados serie n-3 y n-6.

la dieta debe estar en torno a 4/1-5/1 y no debería exceder 10/1³.

Aunque ambas vías de síntesis utilizan las mismas enzimas, no hay reacciones cruzadas entre ellas, por lo que no se produce una conversión de AG n-6 en n-3 o viceversa. La Δ6-desatu-

rasa es la enzima más importante del proceso y el primer paso limitante de la ruta metabólica. Su actividad, junto con la de la Δ5-desaturasa, se encuentra regulada por múltiples factores y metabolitos, en particular algunas hormonas y por los productos finales del proceso. Así, factores

que disminuyen la actividad de la $\Delta 5$ y $\Delta 6$ -desaturasa son el ayuno, el déficit proteico y el déficit de algunos oligoelementos como el hierro, zinc, cobre o magnesio, que pueden observarse en situaciones de desnutrición.

En cuanto a la edad, en los primeros seis meses de vida y en los mayores de 30 años se ha observado una menor actividad de estas enzimas. Otras situaciones en las que se disminuye su actividad son el sedentarismo, insulinopenia, diabetes *mellitus* tipo 1, cetoacidosis, hepatopatías, tabaco, alcohol, AG trans, AGS y colesterol. Algunas hormonas implicadas en el control del estrés, con efecto opuesto a la insulina, como son la adrenalina y glucocorticoides, han demostrado inhibir la acción de ambas desaturasas.

Cuando existe una disminución de la actividad de las desaturasas, aunque se administre gran cantidad de ALA, su metabolización a EPA y DHA es escasa, dado que su conversión es ineficaz, y además el aumento crónico de ALA disminuye los niveles de DHA. La ingesta de AG n-3 disminuye la actividad de la $\Delta 6$ -desaturasa por lo que se podría pensar que aumentar el aporte de estos no conseguiría aumentar los niveles de EPA y DHA. Sin embargo, la ingesta de AG n-3 estimula la actividad de la $\Delta 5$ -desaturasa, por lo que el efecto final parece ser un aumento de producción de EPA y DHA.

Existen también factores que provocan el aumento en la actividad de las desaturasas como una dieta baja en AG esenciales, el ejercicio físico, la influencia de los estrógenos en la mujer en edad fértil, pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, y ciertos proliferadores peroxisómicos. Estos son agentes o sustancias que tienen la capacidad de proliferar, no solo los peroxisomas sino también otras organelas celulares como las mitocondrias o el retículo endoplasmático. Así, ciertos fármacos como los fibratos o sustancias químicas como el tiadenol y el di-(2-etilhexil)ftalato son también capaces de incrementar la actividad enzimática de las desaturasas¹³.

Síntesis de eicosanoides

Los eicosanoides son mediadores químicos, con una vida media muy corta, por lo que solo actúan localmente de forma autocrina o paracrina. Se unen a receptores específicos asociados a proteínas-G que activan vías intracelula-

res. Aunque son compuestos que funcionan como señales químicas, difieren de las hormonas en que se sintetizan prácticamente en todos los tejidos, no solo en una glándula endocrina, y en que químicamente son muy inestables, y por tanto, solo actúan a nivel local.

Tienen un importante papel en diferentes procesos como la respuesta a la infección de la actividad inflamatoria y del sistema inmunológico, modulando su intensidad y su duración. Además, están implicados en la agregación plaquetaria, liberación de neurotransmisores, regulación del tono vascular, diferentes acciones del sistema endocrino, regulación de secreciones gastrointestinales y acciones sobre el árbol bronquial entre otras. Su síntesis se realiza a partir de tres AGPI de 20 átomos de carbono, principalmente a partir del AA (20:4 n-6) y del EPA (20:5 n-3), y del ácido dihomo- γ -linoleico (DHGL) (20:3 n-6). Este proceso ocurre una vez liberados de los fosfolípidos de membrana que contienen estos AGPI, por acción de la fosfolipasa A2 (Fig. 5).

Los primeros eicosanoides investigados fueron los de naturaleza cíclica (prostanoides), formados por la actividad de la ciclooxigenasa (COX): prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y prostaciclina. Posteriormente, se descubrieron otros eicosanoides de estructura lineal, derivados de la acción de diferentes lipooxigenasas (LOX), entre los que destacan leucotrienos, los ácidos hidroxieicosatetranoicos (HETEs) y lipoxinas. La nomenclatura incluye una serie de subíndices que se refiere al número de dobles enlaces carbono-carbono que existen en la molécula. Los eicosanoides que derivan de la ruta de la COX tienen mayor actividad biológica que aquellos que lo hacen de la LOX. También existen compuestos que derivan de la oxidación del AA, a través del sistema del citocromo P-450.

El AA tras un primer paso de conversión en PGG₂ por la acción del enzima COX, se transformará después en PGH₂ que producirá PG de la serie 2. Existen dos tipos de COX, la COX-1, que es constitutiva, no inducible, y la COX-2 que es inducible y es activada por diferentes procesos como la inflamación. A nivel de las células endoteliales se producirán PGD₂, PGE₂, PGI₂ (que es una prostaciclina) y PGF 2 α , mientras que en las plaquetas se convertirán en tromboxano A₂ (TX A₂)¹⁴. La vía lineal se inicia con la conversión del AA en hidroperóxido del

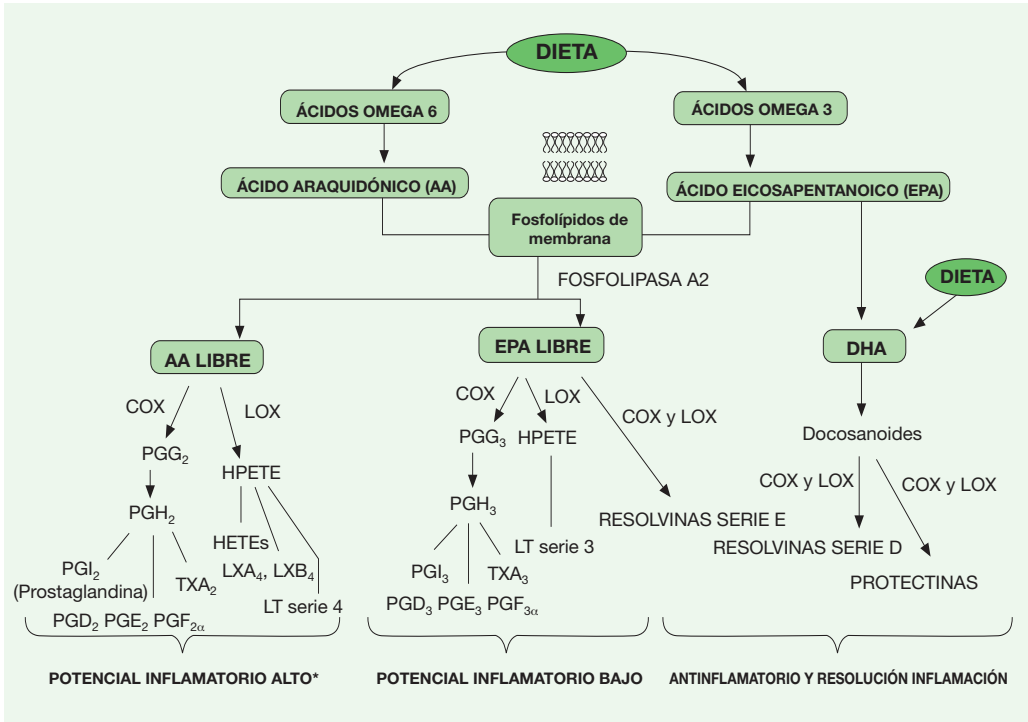


Figura 5. Rutas metabólicas en la formación de eicosanoides. COX: ciclooxigenasa; LOX: lipooxigenasa; PG: prostaglandina; LX: lipoxina; LT: leucotrienos; HPETE: hidroperóxido del ácido eicosatetraenoico; HETE: hidróxido del ácido eicosanoide; DHA: ácido docosahexaenoico. (*) Salvo la LXA₄, LXB₄.

ácido eicosatetraenoico (HPETE), que rápidamente es convertido en leucotrienos de la serie 4, lipoxinas y HETEs. El enzima LOX presenta distintas formas según la localización del grupo hidroperóxido, 5-LOX, 12-LOX y 15-LOX, encontrándose estas en diferentes células. La 5-LOX, en el citosol de los leucocitos, producirán los leucotrienos de la serie 4. Las lipoxinas que actúan como mediadores de la resolución de la inflamación, se sintetizan por la acción de la 15-LOX, y por la vía de la 12-LOX se generarán los HETEs.

El EPA es un sustrato alternativo para las enzimas COX y LOX, dando lugar a eicosanoides con menor actividad biológica, y algunos con efectos opuestos a los derivados del AA. El enzima COX-2 convierte el EPA en las PG, TX y prostaciclina de la serie 3, (PG₃, TX₃, PCI₃). Mediante un proceso similar a lo ocurrido con el AA, se forma PGG₃ que a través de su conversión en PGH₃ se transformará en PGD₃, PGE₃, PGI₃, TXA₃ y PGF_{3α}. La enzima LOX transforma

el EPA en leucotrienos de la serie 5 (LTB₅ y LTE₅), por medio de la enzima 5-LOX y por medio de 12-LOX y 15-LOX, se obtienen los 12-HETE y 15-HETEs.

Además de los eicosanoides que derivan del AA y del EPA, también pueden producirse otros mediadores lipídicos a partir de otros AGPI como son el DHGL o el DHA. A partir del DHGL se producen una serie de sustancias con propiedades antiinflamatorias, destacando algunas PG y TX de la serie 1, no formándose mediadores por la vía lineal de la LOX.

Recientemente se han identificado un grupo nuevo de mediadores conocidos como *resolvinas* y *protectinas*, derivados de los AG n-3. Fueron identificados por primera vez en exudados inflamatorios en fase de resolución y, más tarde, en tejidos enriquecidos con DHA. Estas nuevas moléculas no se parecen estructuralmente a los clásicos eicosanoides, son nuevas sustancias que funcionan como agonistas potentes de la antiinflamación endógena, a nivel celular y mo-

lecular. Se denominan así debido a un importante poder de resolución de la inflamación, estando implicadas en los procesos de curación de heridas y cicatrización, neuroprotectores (neuroprotectinas) e inmunorreguladores. Los que derivan del EPA se designan resolvinas de la serie E. A partir del DHA también se producen moléculas con propiedades antiinflamatorias denominadas docosanoides, que incluyen resolvinas de la serie D, maresinas y protectinas.

Se ha descubierto que la aspirina es también capaz de desencadenar la producción de esas sustancias, de manera que este efecto conocido antiinflamatorio no solo es por la inhibición de la COX, sino por la formación de estos nuevos compuestos. Las resolvinas estimulan la resolución de la inflamación a través de múltiples mecanismos, incluyendo la prevención de penetración de neutrófilos, limitando la infiltración de los linfocitos, el reclutamiento de monocitos y la activación de los macrófagos, fagocitando los neutrófilos que sufren apoptosis para limpiar la lesión y promoviendo la regeneración tisular. Hasta hace poco tiempo se consideraba que la resolución de la inflamación era un proceso pasivo, hecho que ha cambiado con el descubrimiento de estos nuevos mediadores lipídicos. Es probable que estos se hayan conservado durante la evolución como mediadores químicos para la autodefensa y la protección del huésped¹⁵.

El AA es el principal sustrato de las enzimas implicadas en la formación de eicosanoides, ya que se encuentra en mayor proporción en los fosfolípidos de las membranas celulares que el EPA y el DHGL, siendo el precursor más importante. Esto se debe a la alimentación en el mundo occidental, basada en vegetales y animales terrestres, que hace que predominen los eicosanoides de la serie 2, que derivan del AA. Sin embargo, una dieta con un alto contenido en EPA/DHA puede inhibir la producción de eicosanoides derivados del AA al aumentar la proporción de EPA en las membranas celulares, disminuyendo así la producción de los metabolitos lipídicos nocivos. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que se trata de un proceso muy complejo y que la producción global podría no estar totalmente relacionado con la cantidad de AGPI presentes en los tejidos. Además, la producción de eicosanoides va a depender también de la célula en la que se produzcan, la intensidad de los estímulos que

han activado el proceso y su duración, teniendo en cuenta que en la inflamación se activaría de forma secuencial la producción de componentes pro y antiinflamatorios (resolvinas)¹⁶.

TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA (TCM)

Los TCM están formados por AG cuya cadena tiene una longitud entre 6-12 átomos de carbono, que se encuentran principalmente en el aceite de coco, no siendo fuente de AG esenciales. A diferencia de los TCL, se hidrolizan y absorben sin necesitar ser emulsionados. Su solubilidad acuosa es 100 veces mayor que la de los TCL, por lo que su transporte celular es parcialmente independiente de proteínas transportadoras. Pueden pasar al interior del enterocito sin hidrolizarse e ir directamente al hígado a través del sistema venoso portal, siendo su aclaramiento plasmático más rápido. A nivel tisular, se oxidan más rápidamente, y dado que precisan pequeñas cantidades de carnitina, pasan más fácilmente a la mitocondria, pudiéndose oxidar también en los peroxisomas. Están formados por AGS, resistentes a la peroxidación lipídica al no tener dobles enlaces, y no participan en la síntesis de eicosanoides, ni tampoco se almacenan como triglicéridos. Se ha sugerido que su oxidación más rápida, debido a la saturación del ciclo de Krebs, puede aumentar la producción de cuerpos cetónicos, especialmente en pacientes críticos¹⁷. Sin embargo este es un efecto transitorio que es reversible al retirar el aporte de TCM. No se pueden usar de forma exclusiva y necesitan el aporte de TCL ya que no están formados por AG esenciales.

LÍPIDOS ESTRUCTURADOS

Los lípidos estructurados son lípidos de diseño, en los que se ha modificado su estructura original por métodos químicos o enzimáticos, y más recientemente mediante ingeniería genética¹⁸. Se comenzaron a desarrollar a mediados de los años 80, con el objetivo de modificar, tanto mejorando como disminuyendo, la biodisponibilidad de uno o todos los AG componentes de un lípido. Incluyen tanto triglicéridos (lípido más común) como diacilgliceroles, monoacilgliceroles y glicerosfolípidos. En cuanto a las modificaciones posibles, en el caso de los triglicéridos, de los que se obtienen los lípidos estructurados más

desarrollados, se pueden incorporar nuevos AG, incluso que no se encuentren en la naturaleza o cambiar la posición de los ya existentes unidos al glicerol. La mayoría de ellos combinan AG de cadena media con AG de cadena larga en una misma molécula de glicerol, en tanto que otros combinan AG del mismo tamaño pero diferente grado de insaturación. Los de cadena media son predominantemente de 8 a 10 átomos de carbono de longitud y normalmente están esterificados en las posiciones sn-1 y sn-3, mientras que los AG de cadena larga quedarían en posición sn-2. Los AG de cadena larga incorporados son predominantemente de la familia n-3, como el ALA, EPA y DHA. Previamente hemos visto que la actividad enzimática de las lipasas liberan sobre todo AG esterificados en la posición sn-1 y sn-3, dando como producto de digestión AG y 2-mono-glicéridos.

El metabolismo de los lípidos estructurados puede ser diferente al de los triglicéridos no modificados, proporcionando AG de cadena media, así como EPA y DHA, de una manera más rápida. Se ha demostrado que los AG esterificados en la posición sn-2 del glicerol se absorben con preferencia sobre los demás¹⁹ hecho que se ve confirmado por estudios que muestran que los lípidos estructurados con EPA y DHA que se encuentran esterificados en posición sn-2 tienen una absorción más rápida²⁰. Existen recientes estudios en ratas con modelos de malabsorción lipídica inducida²¹ en los que se ha demostrado que las alimentadas con monoacilgliceroles estructurados y libres, frente a aquellas alimentadas con aceite de pescado con cantidad comparable de EPA y variable de DHA, la incorporación de ambos AG en glóbulos rojos, plasma y diferentes tejidos es mayor. Estos lípidos estructurados, que requieren una mínima digestión antes de cruzar la barrera intestinal, son moléculas eficientes en el transporte de EPA y DHA en condiciones de malabsorción lipídica por déficit de la actividad de las lipasas.

En estudios en humanos^{22,23} y sobre todo en otros estudios con nutrición enteral en modelos animales se ha demostrado que los lípidos estructurados presentan una mejor absorción y tolerancia, menor riesgo de infecciones y recuperación del sistema inmunológico, renal y hepático, atenuación del catabolismo proteico y respuesta hipermetabólica en situaciones de estrés²⁴, siendo una fuente de energía de disponibilidad inme-

diata para los tejidos periféricos. En Estados Unidos y en otros países están aprobadas fórmulas enterales con lípidos estructurados, mientras que en Canadá y en Europa, a diferencia de Estados Unidos, existen emulsiones lipídicas para uso parenteral con este tipo de lípidos.

REQUERIMIENTOS DE LÍPIDOS

Las recomendaciones de las sociedades científicas sobre la ingesta de lípidos y AG en particular se han hecho tanto para personas sanas como para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas. En la mayoría de estas guías^{10,25} se recomienda la ingesta de un 20%-35% de la energía total en forma de lípidos, aunque algunas lo aumentan al 40% en personas con peso adecuado. El aporte de lípidos saturados suele estar reducido a menos del 10% o incluso al 7% de la energía total²⁶. Respecto a los AGMI en España su consumo se ha cifrado en torno al 20% del aporte energético total²⁷. Por último, la ingesta recomendada de AGPI es de 6%-10%. Aunque en una revisión reciente de este año²⁵ se considera que no hay una recomendación estándar y que varía según países. Solo las recomendaciones más recientes establecen la importancia de un adecuado aporte de AG n-3.

Las recomendaciones dietéticas de los AGPI es un tema a debate, no habiéndose establecido todavía unos niveles máximos de ingesta de AG n-6 y n-3. Además, las cantidades a recomendar van a depender de las diferentes patologías. No existe tampoco acuerdo sobre la mejor proporción de aporte de DHA y de EPA, si es mejor darlos de forma separada o combinada y si existen otros AG n-3 de cadena larga que puedan tener un efecto beneficioso. Otras razones que dificultan establecer claras recomendaciones sobre la ingesta de los AG n-3 son la gran variabilidad interindividual en cuanto a su metabolismo, basado en determinantes genéticos, sexo, edad y enfermedad de base. Por tanto, los requerimientos para sus efectos fisiológicos necesitarían ser ajustados de forma individual^{13,28}.

Importancia del balance ácidos grasos n-6/n-3

Otra forma de enfocar las recomendaciones de ingesta de AG n-3 es el cociente n-6/n-3. El

aporte de AG a través de la dieta ha ido evolucionando, siendo totalmente diferente el contenido y la relación de n-6/n-3 en nuestros días comparado con la de los primeros humanos. La dieta de los cazadores-recolectores de la era paleolítica era abundante en carnes magras, peces, vegetales verdes y frutas, con un bajo aporte de lípidos totales (20%) y de AGS (<6%) siendo la relación entre los AG n-6 y n-3 consumidos 1/1. La carne de los peces y otros productos marinos les aportaban AG n-3 y los vegetales verdes LA y ALA.

El comienzo de la agricultura, aunque modificó el perfil nutricional del hombre, ya que se incorporaron los cereales a la alimentación, no produjo grandes cambios en la disponibilidad y la cantidad de los lípidos totales de la dieta. Fueron los desarrollos tecnológicos de los últimos 100-150 años los que verdaderamente contribuyeron a un cambio en las tendencias de consumo de los lípidos y a un cambio radical en la relación de consumo n-6/n-3.

La dieta actual de los países occidentales se caracteriza por una elevada relación n-6/n-3, que puede llegar a ser 15-20/1, debido al consumo elevado de n-6 y la disminución en la dieta de n-3. Esta desproporción afecta más a los países occidentales que a los orientales (relación n-6/n-3 en torno a 12/1) ya que en estos el consumo de pescado y productos del mar ricos en EPA y DHA es mayor²⁹.

El cociente n-6/n-3 idóneo está todavía por definir. En los pacientes con asma, un cociente 10/1 se asoció a una mayor inflamación, mientras que un cociente 5/1 tuvo efectos beneficiosos. En la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, un cociente de 4/1 se asoció a un descenso del 70% en la mortalidad total. Este mismo cociente no fue suficiente para reducir la proliferación celular en el cáncer colorrectal y se necesitó un cociente 2,5/1. En pacientes con artritis reumatoide un cociente de 2-3/1 redujo el componente inflamatorio³⁰. Todas estas discrepancias indican que el cociente óptimo varía según la enfermedad a la que nos refiramos ya que son enfermedades crónicas, multigénicas y multifactoriales. Además, es posible que la dosis terapéutica de AG n-3 dependa de la gravedad de la enfermedad y de la predisposición genética del individuo³¹.

En los últimos 70 años se han desarrollado procesos como la hidrogenización de los acei-

tes vegetales para conservar y manejar mejor los aceites vegetales y animales. Esto implica, sin embargo, una disminución del aporte de los AG esenciales y un aumento de la producción de AG trans, con efectos muy perjudiciales sobre la salud. Además, cada vez se consumen más cereales con AG n-6 y se dispone de más aceites vegetales (maíz, girasol, soja) ricos en LA y de productos hidrogenados, mientras que el consumo de productos marinos cada vez es menor^{13,32}.

No debemos olvidar las reflexiones del consenso publicado en 2009 por la *American Heart Association* (AHA)³³. Reconoce que en muchas ocasiones se recomienda disminuir la ingesta de n-6 en la dieta como estrategia para mejorar la relación n-6/n-3 y, en consecuencia, disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, según la revisión de la literatura científica realizada por la AHA, dicha estrategia no solo podría ser poco efectiva, sino que además podría tener efectos contrarios a los esperados en la salud cardiovascular, ya que la ingesta de n-6 (5%-10% de la energía total de la dieta) ha demostrado tener un efecto cardiovascular protector.

En conclusión, podríamos decir que aumentar el consumo de n-3 parece ser la mejor estrategia a seguir para obtener una relación n-6/n-3 adecuadas²⁸. Para conseguirlo, habría que aumentar la ingesta de pescado a 2-3 raciones a la semana, o en ciertos casos valorar el uso de suplementos de AG n-3.

Por otra parte, ingestas elevadas de AG n-3 pueden causar un sangrado excesivo en ciertos individuos. La Sociedad Americana de Dietistas recomienda que aquellos pacientes que tomen más de 3 g/día de AG n-3 de cadena larga deberían hacerlo bajo supervisión médica³⁴. La FDA³⁵ ha establecido como "generalmente considerado como seguro" niveles de 3 g/día de AGPI n-3.

Respecto a las recomendaciones de EPA, hasta hace pocos años, las recomendaciones diarias de ingesta (DRI) se habían centrado en el ALA, con menciones indirectas al aporte de AGPI de cadena larga, el EPA y DHA. En el año 2002 el *Food and Nutrition Board of the American Institute of Medicine* (FNB-IOM)³⁶ emitió un informe en el que se comunicaba que no existían datos científicos suficientes para establecer ingestas adecuadas ni ingestas de referencia para EPA o DHA. Posteriormente, han surgido nuevas evidencias

que justifican la reevaluación de las recomendaciones de EPA y DHA y sus repercusiones sobre la salud. La FAO/WHO establece que hay una evidencia insuficiente para establecer una ingesta mínima de EPA o DHA, por lo que recomiendan que ambos sean consumidos³⁷.

Otro problema es definir el cociente más beneficioso de EPA/DHA. Ambos metabolitos son químicamente diferentes y podrían tener efectos diferentes sobre el riesgo cardiovascular³⁸. La naturaleza nos muestra que el cociente en el pescado se inclina a favor de DHA. Sin embargo, en el *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardio* (GISSI) la dieta utilizada era más rica en EPA y sus efectos cardioprotectores fueron evidentes^{39,40}. Ratios de EPA/DHA de 1/2 a 2/1 parecen ser beneficiosos. Además, tenemos experiencia con otros nutrientes en que el efecto terapéutico no se consigue con un nutriente aislado, por lo que la mayoría de las recomendaciones internacionales no separan estos dos nutrientes¹³.

En las últimas recomendaciones internacionales, en la población general, parece haber un cierto consenso en que 400-500 mg/día serían los niveles mínimos de aporte de EPA y DHA. Esto equivale, aproximadamente, a dos raciones a la semana de pescado, preferiblemente azul. Respecto al aporte de AG n-6 y n-3 no hay tanto consenso y las recomendaciones son muy dispares. Se podría decir que en general la mayoría coinciden con las de la FAO/WHO de 2008¹ en recomendar el 2,5%-10% del aporte calórico total en forma de AG n-6 y un 1-2% de n-3, lo que haría un cociente de 5/1.

LÍPIDOS EN NUTRICIÓN ENTERAL

El componente lipídico de las fórmulas de nutrición enteral sirve como fuente de energía y AG esenciales. En los últimos años se ha aumentado la proporción de los AG n-3 respecto a la serie n-6 buscando favorecer sus efectos antiinflamatorios. Se emplean tanto TCM como TCL en las diferentes fórmulas comercializadas. Los TCL se suelen obtener a partir de aceites de soja y maíz, aunque también se usan los aceites de cártamo, cáñola y pescado. Los TCM se obtienen a partir de los aceites de coco y palma.

Las fórmulas estándar aportan un 15%-16% del valor calórico total en forma de proteínas,

un 48%-55% como hidratos de carbono y un 30%-35% como lípidos. La composición de estos últimos es muy heterogénea, siendo aún más variable el contenido en n-3, n-6, EPA y sobre todo el de DHA. En la [tabla III](#) se puede ver algunos productos de nutrición estándar ordenados por su contenido en EPA+DHA. Los productos que no aportan EPA ni DHA se ordenaron por el cociente n-6/n-3. En la primera fila se destaca la composición recomendada según las guías internacionales para la dieta oral. En esta tabla podemos observar que la mayoría de las fórmulas de nutrición estándar cumplen estos criterios. Cada vez hay más fórmulas estándar que contienen EPA y DHA. Para un consumo de 1.500 cc de fórmula de nutrición al día, los que contienen estos metabolitos, todos aportan al menos los 500 mg diarios mínimos recomendados, pero un número no desdeñable de nutriciones enterales estándar no los contienen. Dentro de los que contienen más cantidad de EPA+DHA (los primeros en la [tabla III](#)), es de destacar que los cuatro primeros son fórmulas pediátricas¹³.

El cociente n-6/n-3 no está bien definido, pero la mayoría coinciden con las guías de la FAO/WHO de 2008¹ que recomiendan un cociente de 5/1. El cociente n-6/n-3 de las fórmulas de nutrición enteral varía mucho, pero la mayoría se aproximan al 2/1-5/1 recomendado, excepto en los que el aporte de AG n-3 es muy escaso¹³.

Los productos hiperproteicos por sonda aportan desde el 20% al 25% del valor calórico total en forma de proteínas. En la [tabla IV](#) se muestran los principales productos ordenados por su aporte en EPA y DHA. El aporte de lípidos es muy variado, pudiendo corresponder del 23% al 40% del valor calórico total. Para un consumo mínimo de 1.500 cc/día el aporte de AG n-3 puede variar de 4,35 g a otros que no declaran contenerlos, aunque en general están muy cerca del rango recomendado. El aporte de AG n-6 también es muy variable de unos a otros, pero dentro de los límites recomendables. El cociente n-6/n-3 entre 2/1 y 5/1 aparece en la mayoría, excepto en el último que está más alejado. El problema viene por el contenido en EPA y DHA, que es inexistente en la mayoría de los productos. Esta composición tan deficitaria en algunos productos de nutrición enteral es preocupante

TABLA III Fórmulas de nutrición enteral estándar										
Nombre comercial	% Proteínas	% Lípidos	AGS/100	AGMI g/100	AGPI g/100	n-3 g/1.500	n-6 g/1.500	n6/n3	EPA+DHA mg/1.500	EPA/DHA
Composición "recomendada"	15-16	20-40	0,7-1	2,2	0,6-1,1	0,5-2	4-17	2-5	500-1000	2
Frebini original easybag	10,2	40	1,2	2,1	1,16	5,85	10,5	1,8	1350	1,25
Nutrini	9,8	40	0,5	2,6	1,3	3,9	14,9	3,83	1800	2,33
Nutrini Energy	11	40	0,8	3,9	2	5,85	22,05	3,76	990	0,26
Nutrini Energy Multi Fibre	11	40	0,8	3,9	2	5,85	22,05	3,76	990	0,26
Dienat G	16	35	1	2	0,87	1,65	10,8	4,89	507	2
Nutrison Multi Fibre	15,6	34	1	2,2	0,7	2,55	7,35	2,87	510	1,39
Nutrison	16	35,1	1	2,2	0,7	2,55	7,35	2,87	510	1,39
Fresubin original botella 500	15	30	0,3	2,2	0,9	4,05	9,45	2,6	450	2
Fresubin original easybag	15	30	0,3	2,1	1	3,75	8,85	2,3	450	2
Fresubin original fibre botella 500	15	30	0,3	2,1	1	3,75	8,85	2,3	450	2
Fresubin original fibre easybag	15	30	0,3	2,1	1	3,75	8,85	2,3	450	2
TDIET Standard	16	35	1	2	0,87	1,7	10,8	4,89	507	2
Edanec	16	30	0,84	1,92	0,5	1,5	6	4	—	—
Osmolite HN	16	30	0,84	1,92	0,5	1,5	6	4	—	—
Nutrison Soya	16	35,2	0,4	2,3	1,2	2,7	14,1	5,25	—	—
Ensure Plus Fiber	16,7	29,5	0,46	2,91	1,32	2,7	16,5	6,11	—	—
Jevity	16	30	1,03	1,59	0,73	1,35	9,3	6,89	—	—
Isosource fibra	15	30	0,9	1,4	1,1	—	—	7	—	—
Novasource GI Control	15	29	0,95	1,36	1,2	2,25	15,3	7	—	—
Isosource standard	16	30	0,95	1,37	1,18	—	—	7	—	—
Ensure HN	15,9	30	0,31	1,99	0,91	0	26,7	44,5	—	—
Ensure con fibra	14,7	30,9	0,49	0,97	1,93	0,6	28,2	47	—	—

(Cortesía de Sanz París A, Mari Sanchis A, García Malpartida K y García Gómez MC)

TABLA IV Fórmulas de nutrición enteral hiperprotéicas para sonda

Nombre comercial	% Proteínas	% Lípidos	AGS/ g/100	MUFA g/100	AGPI g/100	n-3 g/1.500	n-6 g/1.500	n6/n3	EPA+DHA mg/l.500 cc	EPA/ DHA
Composición "recomendada"	20-25	20-40	0,7-1	2,2	0,6-1,1	0,5-2	4-17	2-5	500-1000	2
Fresubin HP energy botella 500	20	35	3,7	0,5	1,5	4,35	17,7	4	750	1,5
Fresubin HP energy easybag	20	35	3,7	0,5	1,5	4,35	17,7	4	750	1,5
TDIET HP	20	35	1,2	2,5	1,1	2	13,7	5,2	507	2
Novasource GI Protein	22	25	1,1	1,4	0,6	3,87	10,69	2,76	—	—
Jevity Plus HP	25	31	1,04	2,44	0,55	1,8	6,6	3,67	—	—
Promote	25	23	0,63	1,45	0,37	1,2	4,5	3,75	—	—
Edanec HN	24,9	23,3	0,64	1,46	0,37	1,2	4,5	3,75	—	—
Perative	20,5	25,4	1,56	1,06	0,82	2,1	9,9	4,71	—	—
Nutrison Protein Plus Multi Fibre	20	35	0,5	2,9	1,5	3,315	17	5,13	—	—
Nutrison Protein Plus	20	35	0,5	2,9	1,5	3,33	17,25	5,18	—	—
Ensure Hiperproteico	25,3	23,8	0,33	1,78	0,97	2,25	12,3	5,47	—	—
Nutrison MCT	20	30	2,3	0,6	0,4	0,77	4,23	5,48	—	—
Isosource protein fibra	20	34	1,4	2	1,92	—	—	5,7	—	—
Isosource protein	22	29	1,09	1,53	1,36	—	—	7	—	—

(Cortesía de Sanz París A, Marí Sanchis A, García Malpartida K y García Gómez MC)

porque en ocasiones se utilizan estas fórmulas en pacientes con altos requerimientos de proteínas, como el paciente crítico, en el que están indicados los aportes de EPA y DHA¹³.

Los productos hiperproteicos y/o concentrados por vía oral aportan entre un 18% y un 30% de su valor calórico total en forma de proteínas, por lo que se suelen usar en pacientes con muy escasa ingesta proteica. Este tipo de paciente no suele ser capaz de comer la parte proteica de las comidas, por lo que es de suponer que ingerirá poco pescado. Por ello, sorprende que solo un producto contenga EPA y DHA¹³.

En la **tabla V** se ordenan las fórmulas de nutrición enteral primero por su contenido en EPA y DHA y luego de manera decreciente según su aporte proteico. Las cantidades de AG n-3, n-6, EPA y DHA se expresa por 100 cc porque el consumo diario de estos productos es muy variable, ya que se toman para complementar ingesta alimentaria escasa. En este contexto, es muy difícil valorar si el paciente que toma estos productos sigue una dieta deficitaria o no y solo podemos compararlos entre sí pero no respecto a la ingesta diaria recomendable. El cociente n-6/n-3 está dentro de los límites recomendados en la mayoría de estos productos¹³.

En los últimos años se han comercializado un grupo de fórmulas de nutrición enteral especialmente indicadas para el paciente anciano frágil. En la **tabla VI** se presentan estas fórmulas ordenadas por su contenido en EPA y DHA. No todos aportan EPA y DHA, de los que lo hacen, alguno los contienen en dosis muy altas y con un cociente EPA/DHA muy reducido en DHA¹³.

LÍPIDOS EN NUTRICIÓN PARENTERAL

Introducción y evolución de las emulsiones lipídicas

Antes de la introducción de las emulsiones lipídicas las fórmulas de nutrición parenteral estaban constituidas únicamente por aminoácidos e hidratos de carbono. La comercialización por Wretling de la primera emulsión lipídica segura (Intralipid®) para administración endovenosa en 1961 fue un hito en la historia de la nutrición parenteral⁴¹. Previamente, ya desde el siglo XIX, se habían realizado varios intentos de administración de lípidos de forma endovenosa tanto en

animales como en humanos que habían tenido que ser retirados por serias reacciones adversas como convulsiones, fiebre, disnea, hepatopatía, anemia hemolítica e incluso *shock*. Estos resultados negativos hicieron que en Estados Unidos fueran más reticentes a la introducción de emulsiones lipídicas hasta 1977, reflejándose todavía en la actualidad en un empleo diferente de las mismas.

A diferencia de lo que ocurre en Europa, en Estados Unidos únicamente existen emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja, compuestas solo de TCL. La evolución de las emulsiones lipídicas se divide en cuatro generaciones según su fecha de comercialización y composición⁴². Las de primera generación son las basadas en el aceite de soja o cártamo, fueron las que inicialmente se comercializaron, con una alta proporción, 50%-60%, de AG de la serie n-6. En 1984, una segunda generación se introdujo en Europa, con el objetivo de disminuir el contenido de AG n-6 respecto a las previas. Se componían de una mezcla de 50:50 de aceite de soja y aceite de coco o palma con una elevada proporción de TCM. En 1990, una tercera generación de emulsiones lipídicas se introdujo de nuevo solo en Europa, basada en un 80% de aceite de oliva y un 20% de aceite de soja. La última generación de emulsiones lipídicas, la cuarta, desarrollada recientemente, incluye aceite de pescado como único aceite o en combinación con otros aceites usados en las generaciones previas.

Las ventajas de añadir lípidos a la nutrición parenteral son múltiples, no solo representa un importante aporte de energía con una baja osmolaridad, sino que son fuente de AG esenciales y vehiculizan vitaminas liposolubles, pudiendo modular la respuesta inmunitaria según su composición de AG. Además, su empleo permite disminuir el aporte de hidratos de carbono en la mezcla, y sus efectos deletéreos, reduciendo así el riesgo de esteatosis hepática, hiperglucemia y de insuficiencia respiratoria al reducir el cociente respiratorio.

Características y metabolismo de las emulsiones lipídicas

Las emulsiones lipídicas usadas en nutrición parenteral proporcionan triglicéridos en concentraciones al 10%, 20% o 30%, siendo las más usadas las del 20%. Estas emulsiones son isoos-

TABLA V Fórmulas de nutrición enteral hiperproteica y/o concentradas vía oral										
Nombre comercial	% Proteínas	% Lípidos	AGS g/100	AGMI g/100	AGPI g/100	n-3 g/100	n-6 g/100	n6/n3	EPA+DHA mg/100	
Composición recomendada	20-50	20-40	0,7-1	2,2	0,6-1,1	0,03-0,13	0,26-1,13	2-5	33,3-66,6	
TDIET HP	20	35	1,2	2,5	1,1	0,13	0,91	5,2	33,8	
Resource protein	30	25	0,3	2,15	1,05	0,2	0,35	1,8	—	
Resource protein fibra	30	25	0,7	1,63	0,85	0,27	0,58	2,1	—	
Fresubin protein energy drink	27	40	0,6	4,9	1,2	0,22	0,96	4,5	—	
Resource HP/HC	25	35	1	2,2	2,6	—	—	7	—	
Fortimel Extra	24,9	36,2	0,8	3,8	1,9	0,29	1,5	5,1	—	
Fortimel Creme	23,8	28,2	0,7	3	1,3	0,22	1,1	5,09	—	
Resource Crema	23	39	7,35	0,54	1,9	0,55	1,25	2,3	—	
Fresubin creme	22	36	0,5	5,4	1,3	0,23	1	4,1	—	
Meritene complet	22	29	1,08	1,56	1,36	—	—	7	—	
Fortimel Complete	20	29,8	0,5	2,6	1,3	0,19	0,99	5,1	—	
Fortimel Compact	20	36	0,8	4,8	2,4	0,34	1,7	5,11	—	
TDIET 2	20	35	0,79	4,9	2,2	1,5	0,68	2,1	—	
Fresubin 2 Kcal drink	20	35	0,59	5,78	1,43	0,27	1,11	4,2	—	
Fresubin 2 Kcal fibre drink	20	35	0,59	5,78	1,43	0,27	1,11	4,2	—	
Resource 2,0	18	39	0,7	5,7	2,3	0,67	1,44	2,13	—	
Ensure twocal	16,84	40,15	0,89	5,5	2,16	0,25	1,91	7,64	—	
Fortisip Compact	16	34,8	0,9	5,6	2,8	0,42	2,2	5,14	—	

(Cortesía de Sanz París A, Mari Sanchis A, García Malpartida K y García Gómez MC)

TABLA VI		Fórmulas de nutrición enteral diseñadas para el anciano frágil									
Nombre comercial	% Proteínas	% Lípidos	Sat g/100	MUFA g/100	AGPI g/100	n3 g/100	n6 g/100	n6/n3	EPA+DHA mg/100	EPA/DHA	
Composición recomendada	20-50	20-40	0,7-1	2,2	0,6 -1,1	0,03 -0,13	0,26 -1,13	2-5	33,3 -66,6	2	
Resource Senior Active	27	39	1	3,4	1,2	0,35	1	2,86	141	1,6	
Supressi	20	35	1,5	2,3	1,1	0,12	0,84	4,12	67,5	0,5	
Supressi NP	16	35	1,5	2,3	1,1	0,12	0,84	4,12	67,5	0,5	
Cubitan	29,7	25,2	0,4	2,1	1	0,15	0,78	5,12	—	—	
Nutrison Advanced Cubison	20,4	30	1,2	1,4	0,7	0,11	0,58	5,25	—	—	
Ensure Plus Advance	22	29	0,47	2,28	1,81	0,28	1,53	5,46	—	—	

(Cortesía de Sanz París A, Mari Sanchis A, García Malpartida K y García Gómez MC)

móticas (pH medio de 7,5), mientras que las formulaciones totales de nutrición parenteral son hipertónicas (pH aproximado de 6). Además de los triglicéridos procedentes de diferentes aceites (soja, oliva, coco, pescado) las emulsiones se componen de otras sustancias. Para estabilizar esta mezcla de aceite en agua se necesitan emulgentes o emulsionantes, siendo los más utilizados la lecitina de la yema del huevo, isotonzantes como el glicerol, coemulgentes como el oleato sódico y alcalinizantes como el hidróxido sódico. Contienen también vitamina K, tocoferoles y fitosteroles. En las emulsiones más recientes se ha añadido α -tocoferol debido a la presencia de AGPI, especialmente de la serie n-3, dado que sus dobles enlaces aumentan su susceptibilidad a la peroxidación y el estrés oxidativo⁴³.

Estas emulsiones se han desarrollado simulando al quilomicrón plasmático y con su administración intentan imitar la manera en la que se absorben los lípidos de la dieta. Contienen gotículas lipídicas de 100-500 nm, de un tamaño similar a los quilomicrones, pero con distinta composición. Tienen un núcleo central con triglicéridos y algunas vitaminas liposolubles, y una cubierta con fosfolípidos, colesterol libre y vitaminas liposolubles. A diferencia de los quilomicrones, no tienen una cobertura proteica, ni colesterol no esterificado, variando además su patrón de AG. Inicialmente, se pensó que estas diferencias harían que las emulsiones lipídicas tuvieran dificultad para metabolizarse, pero posteriormente se demostró que las partículas de la emulsión a su paso por el torrente circulatorio adquirirían apoproteínas por intercambio con lipoproteínas plasmáticas (HDL y VLDL)⁴⁴. Una vez que han adquirido por transferencia estas apolipoproteínas siguen una ruta metabólica similar a los quilomicrones reales, uniéndose a la lipoproteín-lipasa endotelial en múltiples tejidos extrahepáticos. Esta enzima hidroliza los triglicéridos y libera AG libres y monoglicéridos que son captados por los tejidos, usados principalmente por las células como fuente de energía o transportados al hígado unidos a la albúmina. Finalmente, quedan unas partículas remanentes que son transportadas al hígado donde se metabolizan por la lipasa hepática.

El emulgente está formado por una capa simple de fosfolípidos con propiedades lipofílicas e hidrofílicas que permite mantener los lípidos en la fase acuosa de la emulsión. Estos fosfolípidos

aportan fósforo a la emulsión lipídica, dependiendo su contenido de la concentración de la emulsión. El exceso de emulgentes forma partículas con un diámetro seis veces menor que los quilomicrones artificiales conocidas como *liposomas*. Son moléculas con poco interés en términos energéticos, pero que, sin embargo, pueden presentar efectos deletéreos si están presentes en grandes cantidades. Son también metabolizados por la lipoproteín-lipasa y la lipasa hepática, aunque con menor afinidad, inhibiendo además la acción de las lipasas sobre los quilomicrones artificiales, retrasando su metabolismo. Además, el resultado final de estos liposomas es la formación y acumulación de una lipoproteína similar a la lipoproteína X, que ocasiona hipercolesterolemia.

Existen tres factores que influyen en el aclaramiento plasmático de las emulsiones lipídicas con TCL: el contenido en fosfolípidos, el tamaño de las partículas (a mayor tamaño son aclaradas más rápidamente) y la tasa de infusión (a mayor tasa de infusión más riesgo de sobrecarga lipídica). El contenido de fosfolípidos de las emulsiones al 10% y al 20% es el mismo, por lo que proporcionalmente habrá más cantidad de fosfolípidos libres (que no participan como emulgentes) disponibles en las emulsiones al 10%. Así, la relación triglicérido/fosfolípidos en las fórmulas al 10% es de 0,12, de 0,06 en las fórmulas al 20% y del 0,04 en las fórmulas al 30%. Esta ratio en los quilomicrones naturales está entre 0,03 y 0,08.

Dado que interfieren en la actividad de la lipoproteín-lipasa disminuyendo el aclaramiento de las emulsiones, se aumenta el riesgo de complicaciones asociadas, principalmente hipertrigliceridemia⁴⁵. Esto se agrava en las situaciones de estrés donde se reduce la actividad de la lipoproteín-lipasa por el efecto del TNF- α ⁴⁶. Así, se ha demostrado en pacientes críticos que las emulsiones al 30% inducen menos alteraciones en el metabolismo lipídico que las del 20%. Por todo ello se recomienda que las emulsiones lipídicas se administren a concentraciones elevadas con una tasa de infusión lenta.

Tipos de emulsiones lipídicas

Las diferentes emulsiones lipídicas disponibles se diferencian principalmente en la composición y/o proporción de sus AG. Dada la sospecha de

que las emulsiones basadas en aceite de soja, con alto contenido en AG n-6, podrían ser proinflamatorias, suprimir la respuesta inmunitaria y tener efecto protrombótico, se han desarrollado nuevas emulsiones. Para ello se han basado en dos esquemas: el primero, diluir el aceite de soja con otro aceite que sea inerte (emulsiones con TCM a partir del aceite de coco, o añadir aceite de oliva). La segunda estrategia ha sido reemplazar parcialmente el aceite de soja por otro aceite, como es el extraído del pescado, que aporte beneficios sobre la salud. A continuación analizare-

mos sus características, sus ventajas e inconvenientes. En la [tabla VII](#) se presenta la composición de las diferentes emulsiones al 20%, las más utilizadas, comercializadas en España. Existen también presentaciones de Intralipid® y Soyacal® al 10% y 30% y Lipofundina MCT/LCT® al 10%.

Emulsiones con triglicéridos de cadena larga

Esta primera generación de emulsiones se compone de TCL obtenidos de aceite de soja

TABLA VII Composición emulsiones lipídicas al 20% comercializadas en España					
	Intralipid® ^a Soyacal® ^b (20%)	Lipofundina MCT/LCT® (20%)	Clinoleic® (20%)	Lipoplus® (20%)	SMOFlipid® (20%)
ORIGEN DEL ACEITE (%)					
Soja	100	50	20	40	30
Coco	—	50	—	50	30
Oliva	—	—	80	—	25
Pescado	—	—	—	10	15
COMPOSICIÓN DE ACIDOS GRASOS (%)					
Linoleico	44 - 62	27	18,5	25,7	21,4
α-linolénico	4-11	4	2	3,4	2,5
Eicosapentanoico	0	0	0	3,7	3
Docosahexaenoico	0	0	0	2,5	2
Araquidónico	1	0,5	0,5	0	0,5
Oleico	24	11	65	8	28
Relación n-6/n-3	7/1	7/1	9/1	2,7/1	2,5/1
Fosfatos(mmol)	15	14,5	15	14,5	15
Fitosteroles (mg/l)	348 ± 33	278,14 ± 5,09	274,3 ± 2,6	—	207
Glicerol (g/l)	22	25	22,5	25	25
α-tocoferol (mg/l)	38	180 ± 40	32	190 ± 30	200
mOsm/kg	250 ^a 315 ^b	380	270	410	290
ph	7,8 ± 0,5	8 ± 0,5	7-8	6,5-8,5	7,8 ± 0,5
Generación	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	4 ^a
Comercializado	1961	1991	1998	2005	2005
Distribuidor	Fresenius ^a Grifols ^b	Braun	Baxter	Braun	Fresenius

(Intralipid®, Soyacal®), cártamo o girasol fuera de España, con AG cuya longitud es mayor o igual a 14 átomos de carbono. La mayoría son insaturados, con una gran proporción de AG n-6, un 50%-60%, principalmente LA, pero con moderadas cantidades de ALA siendo la relación n-6/n-3 de 7/1. El alto contenido en AG esenciales, junto a su amplia experiencia clínica, al ser las primeras en comercializarse, son sus grandes ventajas. Sin embargo, el alto porcentaje de AG n-6 se ha asociado con efectos inmunosupresivos pudiendo potenciar la respuesta inflamatoria, al aumentar la síntesis de prostaglandinas de la serie 2 y LT de la serie 4.

Se han realizado diversos estudios en los años 80 y 90 que demostraron alteración de la respuesta inmunitaria por afectación de la función de los monocitos/macrófagos, de los neutrófilos y linfocitos dando como resultado un mayor número de infecciones e incluso sepsis⁴⁷⁻⁴⁹. No obstante, hay también trabajos que no han observado efectos deletéreos sobre la respuesta inmunitaria o incluso muestran efectos beneficiosos^{50,51}. Cuando se comparan pacientes politraumatizados con nutrición parenteral sin lípidos frente al uso de emulsiones lipídicas a partir del aceite de soja estas se asociaban a una mayor tasa de infecciones y a una mayor duración de la ventilación mecánica, con estancias más prolongadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y mayor estancia hospitalaria⁵². Estas emulsiones se han implicado en hepatopatía y colestasis hepática, siendo la incidencia de la colestasis más elevada cuando el aporte lipídico es superior a 1 g/kg/día. Además, inducen trastornos de ventilación en pacientes que presentan una afectación pulmonar previa.

Se ha visto que en pacientes que presentaban un síndrome de dificultad respiratoria aguda la infusión de una emulsión lipídica con TCL en 6 h provoca modificaciones hemodinámicas. Se ha relacionado el aumento de la síntesis de los eicosanoides derivados de la serie n-6, PGE₂, LTB₄ y TXA₄ con actividad vasoconstrictora a nivel de los vasos pulmonares. Estos efectos no se observan cuando la infusión de lípidos se prolongaba durante 24 horas⁵³.

Por otro lado, hay también varios trabajos e incluso metanálisis que no confirman los efectos adversos de los TCL sobre el sistema inmunitario⁵⁴⁻⁵⁶. Esto puede deberse a la falta de un nú-

mero adecuado de pacientes, heterogeneidad de los diseños de los estudios, población estudiada, o dosis de lípidos administrada. A pesar de estos datos, podría no ser muy aconsejable usar las emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja en pacientes críticos o con altos niveles de agresión como los politraumatizados, quemados, quirúrgicos graves o sépticos⁵⁷.

Emulsiones con mezclas físicas de triglicéridos de cadena media y larga

Las emulsiones que contenían un 50% de TCL (Lipofundina MCT/LCT®) fueron desarrolladas a mediados de los años 80, a partir del aceite de coco o palma, para solucionar los problemas derivados del aporte exclusivo de emulsiones con TCL. Las emulsiones con TCM tienen varias ventajas, vistas previamente, como su mayor solubilidad y aclaramiento plasmático, oxidación más rápida y por tanto menor depósito como triglicéridos, su resistencia a la peroxidación y su respuesta inflamatoria e inmunitaria neutra. Además no alteran la función hepática, y no interfieren con la dinámica pulmonar o el intercambio gaseoso. Se considera que originan una respuesta inflamatoria e inmunológica neutra. Sin embargo, por su riesgo de producir cetosis se debe limitar su uso a altas dosis en pacientes con diabetes *mellitus*, acidosis metabólica y cetosis, así como pacientes que sufran una insuficiencia respiratoria descompensada sin ventilación mecánica. Se toleran igual de bien que las emulsiones de primera generación. Los estudios clínicos muestran una mejoría de la oxigenación pulmonar en caso de síndrome de distrés respiratorio agudo, sin cambios en las resistencias vasculares⁵⁸. Por ello, pueden ser la alternativa de elección en los pacientes que presentan esta patología, sepsis grave, en caso de afectación hepática y en aquellos en quienes existe una necesidad de un aporte calórico elevado, a la vez que se limitan las complicaciones relacionadas con el aporte elevado de TCL.

Emulsiones con lípidos estructurados

Mezcla química de TCM y LCT, cuyos dos aceites de origen son también la soja y el aceite de coco o de palma. Los AG de estas emulsiones se desplazan de los gliceroles para volver a fi-

jarse al azar en los esqueletos de glicerol, de forma que una misma molécula de triglicéridos puede asociarse tanto a los ácidos de cadena larga como a los de cadena media. Tienen diferentes propiedades que las mezclas físicas de TCM con TCL, con un aclaramiento plasmático mayor, siendo oxidados incluso más rápidamente⁵⁹, con una menor producción de cuerpos cetónicos. En algunos estudios clínicos realizados, se observa una tendencia a una menor elevación de los triglicéridos plasmáticos, con menor alteración de la función hepática y quizá una mejoría del balance nitrogenado^{60,61}. Sin embargo, en un metanálisis de 2006⁶² no se obtuvieron diferencias en este último aspecto, posiblemente por el tamaño limitado de la muestra.

Recientemente ha sido retirada de nuestro país la emulsión con lípidos estructurados comercializada como Structolipid®.

Emulsiones enriquecidas en ácido oleico

Estas emulsiones (Clinoleic®) con un 80% de aceite de oliva y un 20% de aceite de soja, tienen un alto contenido, aproximadamente un 65%, de AGMI, principalmente ácido oleico, de la serie n-9. El aporte de AG de esta emulsión es muy parecido al del aceite de oliva de la dieta, con un 15% de AGS, un 65 % de AGMI y un 20% de AGPI. Se ha demostrado que su componente mayoritario, el ácido oleico, le proporciona ciertas ventajas, como una disminución de la peroxidación lipídica, con una buena estabilidad en las mezclas "todo en uno", y un efecto neutral sobre la respuesta inmunitaria y marcadores de inflamación. Como inconveniente presentarían un aclaramiento plasmático un 20% más lento que las emulsiones de soja, pero a nivel clínico en estudios a largo plazo no parecen existir diferencias⁶³. Estas emulsiones son seguras y bien toleradas en pacientes adultos a dosis $\leq 1\text{g/kg/día}$ sin presentar déficit de AG esenciales. Además, se ha demostrado que presentan menos episodios trombóticos que las emulsiones previas, que podría relacionarse con un aumento de la agregación plaquetaria. Este tipo de emulsiones con bajo porcentaje en AGPI y rica en vitamina E hacen que el daño tisular inducido por los radicales libres y la peroxidación de AG sea menor y con ello la agregación plaquetaria y la producción de trombosis⁶⁴. Existen

pocos ensayos clínicos publicados en pacientes adultos críticos con esta emulsión^{65-70,55}. No se ha demostrado claras ventajas en cuanto a parámetros clínicos o marcadores inflamatorios respecto a emulsiones basadas en aceite de soja y TCM. Se necesitan para ello estudios de mayor duración y bien diseñados en poblaciones específicas⁵⁷.

Emulsiones enriquecidas en ácidos grasos omega-3

Con estas nuevas emulsiones se busca, además del efecto nutritivo en sí mismo, un efecto terapéutico sobre el estado inmunológico del paciente, es decir que sean inmunonutrientes. Son ricas en AG de la serie n-3, AGPI, principalmente EPA y DHA, que dado su alto nivel de insaturación son fácilmente oxidados, por lo que estas mezclas van enriquecidas con antioxidantes como la vitamina E. Las emulsiones más recientemente desarrolladas, las de cuarta generación, se conocen como emulsiones SMOF. Son una mezcla física de aceite de soja, con TCL, TCM, aceite de oliva y aceite de pescado pudiendo aportar los beneficios de cada uno de sus cuatro componentes. En España están comercializadas dos emulsiones con aceite de pescado. Una es una mezcla basada en las mezclas TCM/TCL en las que se ha sustituido parte de soja por aceite de pescado para conseguir una concentración de 50% TCM, 40% TCL y n-3 al 10% (Lipoplus®). La otra contiene un 30% TCM, 30% TCL, un 25% de aceite de oliva y un 15% de n-3 (SMOFLipid®).

Aunque no comercializada en España, existe en el mercado una emulsión compuesta exclusivamente con aceite de pescado (Omegaven® al 10%). Debe utilizarse como suplemento a una emulsión lipídica estándar para evitar el déficit de AG esenciales, y posible riesgo de sangrado, estando disponible solo como uso compasivo.

Se ha demostrado que estas emulsiones, tanto las que se componen exclusivamente de AG n-3 como los que los contienen en parte, son seguras. En pacientes que reciben durante al menos cinco días en el período posoperatorio, hasta una dosis de $0,2\text{ g/kg/día}$, no han existido alteraciones a nivel plaquetario o en la coagulación⁷¹. Además, en los pacientes que reciben estas emulsiones se ha demostrado menos alteraciones de la función

hepática y pancreática⁷². El efecto de los AG n-3 parece ser superior cuando se usa precozmente en el paciente crítico. La mayoría de los estudios utiliza dosis de aceite de pescado entre 0,1-0,2 g/kg/día como aporte en la nutrición parenteral. Esto se ve reforzado por el análisis de 661 pacientes críticos cuyos mejores resultados se obtuvieron con dosis en este rango⁷³.

Su empleo en el paciente posquirúrgico y en UCI se ha evaluado en un reciente metanálisis⁷⁴, con un total de 23 estudios y 1.502 pacientes, 762 en UCI. No existen diferencias respecto a la mortalidad, pero el uso de emulsiones ricas en n-3 se asocia con una reducción significativa en la tasa de infecciones (RR=0,61; 0,45; 0,84) y estancia hospitalaria, tanto en las UCI (-1,92; -3,27; -0,58) como en el resto del hospital (-3,29; -5,13; -1,45). Otros beneficios clínicos con el uso de emulsiones con n-3 fue la reducción de los marcadores inflamatorios, mejoría del intercambio gaseoso a nivel pulmonar, mejoría de la función hepática, estado antioxidante así como la composición de los AG de los fosfolípidos plasmáticos, con una tendencia a la mejoría de la función renal. Estos resultados confirman resultados previos⁷⁵ que indican que estas emulsiones son seguras y efectivas en la reducción de las tasas de infección y la estancia hospitalaria en pacientes quirúrgico y UCI.

Sin embargo, estos resultados son distintos a los descritos en otro metanálisis previo⁵⁶, con 14 estudios donde se analizaba el efecto de diferentes emulsiones lipídicas sobre la función inmunológica. En siete de ellos se comparaba la evolución de varios parámetros inmunológicos en pacientes que recibían emulsiones a partir de aceite de pescado frente a las de aceite de soja, no encontrando diferencias significativas en los parámetros analizados.

Requerimientos lípidos en nutrición parenteral

En la práctica clínica, generalmente se recomienda que los lípidos suministren un 15%-30% del total de la ingesta calórica, o un 30%-50% de las calorías no proteicas. En pacientes con nutrición parenteral domiciliar se recomienda que la relación calórica hidratos de carbono/lípidos no supere el 60/40⁷⁶. Los requerimientos son de 1-1,5 g/kg/día, de los cuales un

0,5% debe ser aportado como ALA y un 2%-4% como LA. Es aconsejable no exceder un máximo de 2,5 g/kg/día o un 60% del valor calórico total. En cuanto al ritmo de infusión, dado que influye en su tolerancia, es prudente una tasa de infusión de 0,05-0,06 g/kg/h, no sobrepasando de 0,1-0,125 g/kg/h. En pacientes críticos con un importante grado de estrés se recomienda la infusión continua, a lo largo de 24 horas, a la menor velocidad posible para evitar las complicaciones de la sobrecarga lipídica. En caso de nutrición cíclica sería deseable administrar en 8-16 horas.

Posicionamiento sobre el uso de emulsiones lipídicas de diferentes sociedades científicas

Existen importantes diferencias en las recomendaciones sobre emulsiones lipídicas propuestas en las guías clínicas de diferentes sociedades científicas. Así en las guías clínicas de la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), y la *Society for Critical Care Medicine* (SCCM)⁷⁷, recomiendan retirar las emulsiones lipídicas durante la primera semana en UCI debido a los posibles efectos proinflamatorios de las emulsiones de aceite de soja. Sin embargo, para la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) las emulsiones lipídicas son bien toleradas hasta dosis de 1,5 g/kg/día, administradas entre 12 y 24 horas (grado de evidencia B). Además, con un grado de evidencia C destacan la seguridad de las emulsiones de soja/TCM en los pacientes en UCI, aunque se necesitan más estudios que confirmen las ventajas de estas emulsiones frente a las tradicionales compuestas con soja. En cuanto a las emulsiones con aceite de oliva la ESPEN establece que son bien toleradas (grado de evidencia C) y en el caso de las basadas en aceite de pescado podrían disminuir la estancia hospitalaria en los pacientes críticos (grado de evidencia B)⁷⁸.

En pacientes con nutrición parenteral domiciliar, la ESPEN recomienda con un grado de evidencia C el uso de emulsiones con soja/TCM y emulsiones basadas en aceite de pescado⁷⁶. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de estas últimas emulsiones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (grado de evidencia B)⁷⁹. En pacientes con cirrosis y esteato-

hepatitis no alcohólica se recomienda (grado de evidencia C) el uso de emulsiones con un contenido menor de AG n-6 respecto a las tradicionales basadas exclusivamente en aceite de soja⁸⁰.

Este año la ASPEN ha publicado una amplia y completa revisión de toda la literatura y trabajos publicados sobre emulsiones lipídicas⁴². Su objetivo era analizar el nivel de evidencia científica para el uso clínico de las mismas y establecer unas recomendaciones para su utilización, así como la posible necesidad de modificar la disponibilidad de las diferentes emulsiones en Estados Unidos. Según este documento, las emulsiones estándar basadas en aceite de soja cumplen los requerimientos para prevenir el déficit de AG esenciales. Las nuevas emulsiones podrían tener menos efectos proinflamatorios, menor supresión del sistema inmunológico y más efectos antioxidantes, pudiendo ser una mejor fuente alternativa de energía. Sin embargo, la evidencia para su uso clínico no está claramente definido, en especial con respecto a las indicaciones específicas, debido a la heterogeneidad de los estudios publicados, las diferencias de las emulsiones, la amplia variedad de marcadores bioquímicos estudiados y la falta de consistencia en los datos de resultados clínicos. Las nuevas emulsiones son alternativas seguras y efectivas a las emulsiones basadas en aceite de soja como fuente de energía y AG esenciales y podrían tener efectos clínicos y bioquímicos beneficiosos. Se posicionan solicitando que estas emulsiones estén disponibles en Estados Unidos y su indicación se base en el criterio clínico del médico prescriptor, para así fomentar además la investigación sobre este tema. Su hipótesis final es que las emulsiones que tienen mayores efectos antiinflamatorios y antioxidantes (aquellas que contienen cantidades significativas de AG n-3) mejorarán significativamente los resultados clínicos en aquellos pacientes que presenten una inflamación severa comparadas frente a las emulsiones de aceite de soja.

Complicaciones asociadas a la administración parenteral de emulsiones lipídicas

El riesgo de complicaciones va a depender de la velocidad de infusión, la dosis total diaria y la duración de la administración de los lípi-

dos. Algunos de estos efectos adversos son debidos a una dosis excesiva en relación a sus requerimientos energéticos. Ciertos autores han relacionado estas complicaciones con la hipertrigliceridemia, mientras que otros establecen diferencias dependiendo de la composición de la emulsión⁴⁵. Así, los TCM, en comparación con los LCT, tienen un aclaramiento plasmático y una oxidación a nivel tisular mayor, y los lípidos estructurados son oxidados incluso a mayor velocidad⁵⁹.

La hipertrigliceridemia puede ser causada por el uso de emulsiones lipídicas con una alta relación fosfolípidos/triglicéridos (principalmente al 10%), dosis y tasas de infusión elevadas. Pero existen además otros factores relacionados con el paciente que pueden contribuir, como la existencia de insuficiencia renal, sepsis, pancreatitis, fallo multiorgánico, sobrecarga de hidratos de carbono, obesidad, diabetes *mellitus*, alcoholismo y ciertos fármacos como propofol, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. Hay que tener en cuenta a la hora de calcular el aporte máximo de lípidos, que ciertos fármacos como el propofol van vehiculizados en emulsiones lipídicas. Este fármaco, usado en la sedación de pacientes ventilados en cuidados intensivos, se presenta como emulsiones que aportan 0,1 g/ml de infusión.

En cuanto a las alteraciones hepáticas, las más frecuentes son esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis, y como alteraciones biliares colelitis, colelitiasis y colecistitis. Existen condiciones del paciente que favorecen estas complicaciones (sepsis recurrentes, sobrecrecimiento bacteriano, síndrome de intestino corto, ausencia de estimulación por la vía enteral...). Hay tres factores en relación al aporte lipídico que se relacionan con estas alteraciones: la fuente lipídica, la dosis administrada y el contenido en fitosteroles. Las emulsiones basadas en soja, con un alto contenido en LA, se han relacionado con una mayor toxicidad, sobre todo en periodos largos⁸¹. Las emulsiones lipídicas al ser en su mayoría de origen vegetal contienen compuestos esteroideos conocidos como fitosteroles, equivalentes al colesterol en los animales, en cantidades variables según el tipo de emulsión. Se han relacionado niveles plasmáticos excesivos con toxicidad hepática⁸², aunque los mecanismos no están totalmente aclarados.

Parece que inhiben enzimas implicados en la producción de colesterol y síntesis de ácidos biliares, produciendo además acumulación de bilirrubina a nivel hepático. Recientemente, se ha publicado un trabajo⁸³ que analiza y compara el contenido en diferentes emulsiones lipídicas (Intralipid®, Lipofundina®MCT, ClinOleic® y SMOFlipid® de las comercializadas en España). Los fitosteroles presentes en mayor cantidad eran β -sitosterol, estigmasterol y campesterol, correspondiendo los niveles más bajos a SMOFlipid® y ClinOleic®.

El exceso de lípidos endovenosos puede provocar el *síndrome de sobrecarga lipídica*, caracterizado por dislipemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombopenia, alteraciones de la coagulación, náuseas, vómitos e incluso coma. Todos estos síntomas son generalmente reversibles si se detiene la perfusión. La mayoría de los casos se han descrito en niños, y se asocia a elevadas dosis de lípidos durante largos períodos de tiempo⁸⁴.

La monitorización de los triglicéridos plasmáticos y función hepática en pacientes con emulsiones lipídicas es una medida sencilla y eficaz para evaluar la tolerancia y prevenir estas complicaciones.

RESUMEN

Los lípidos son nutrientes de una gran importancia, no solo por su importante papel como combustible energético, sino por los múltiples procesos en los que están implicados. Sus funciones se agrupan en aporte energético, papel estructural y regulador.

Los AG son los lípidos con mayor importancia nutricional, el LA y el ALA se consideran AG esenciales ya que no pueden ser sintetizados por el organismo pero se necesitan para su correcto funcionamiento. Los AGPI de la familia n-6 y n-3 son precursores de los eicosanoides, que intervienen en múltiples procesos fisiológicos como la coagulación, respuesta inflamatoria e inmunológica. Recientemente se han identificado un grupo nuevo de mediadores, resolvinas y protectinas, derivados de los AG n-3, con propiedades antiinflamatorias y un papel protector a nivel de diferentes tejidos.

La mayoría de las guías recomienda la ingesta de un 20%-35% de la energía total en forma

de lípidos. El aporte de lípidos saturados suele estar reducido a menos del 10% o incluso al 7%. Parece que 400-500 mg/día serían los niveles mínimos necesarios de EPA y DHA. El cociente n-6/n-3 idóneo a aportar está todavía por definir, caracterizándose la dieta actual por una elevada relación n-6/n-3, que puede llegar a ser 15-20/1 debido a un gran aporte de AG n-6 y bajo de n-3. La evidencia científica indica que la relación óptima entre los AG de la serie n-6/n-3 en la dieta debería estar en torno a 4/1-5/1 y no debería exceder 10/1.

El uso de lípidos en nutrición parenteral permite disminuir las complicaciones de un aporte excesivo de hidratos de carbono. Además, aportan AG esenciales y vitaminas liposolubles, pudiendo modular la respuesta inmunitaria en función de la composición de AG. Las emulsiones más antiguas, derivadas del aceite de soja cumplen las necesidades de aporte energético y de AG esenciales. Sin embargo, en los últimos años han aparecido fuera de Estados Unidos otras alternativas a estas emulsiones. Hacen falta más estudios, pero las emulsiones que tienen mayores efectos antiinflamatorios y antioxidantes (aquellas que contienen cantidades significativas de AG n-3) podrían producir efectos beneficiosos en pacientes posquirúrgicos graves o en estados de agresión o inflamación sistémica elevada.

ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico

AG: ácidos grasos

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AG n-3: ácidos grasos serie omega 3

AG n-6: ácidos grasos serie omega 6

AGPI: ácidos grasos polinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

AHA: *American Heart Association*

ALA: ácido α -linolénico

ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

COX: ciclooxigenasa

DHA: ácido docosahexaenoico

DHGL: ácido dihomo- γ -linoleico

DPA: ácido docosapentaenoico

DRI: recomendaciones de ingesta diarias

EETs: epoxieicosatrienoicos

EPA: ácido eicosapentaenoico

ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

HETEs: ácidos hidroxieicosatetraoicos

HPETE: hidroperóxido del ácido eicosatetraoico

IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry*

LA: ácido linoleico

LOX: Lipooxigenasa

PG: prostaglandina

TCM: triglicéridos de cadena media

TCL: triglicéridos de cadena larga

TX: tromboxano

UCL: unidad cuidados intensivos

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint FAO/WHO. Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Geneva: FAO/WHO; 2008.
2. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem.* 1929;82:345-6.
3. Valenzuela Bonanome A, Uauy Dagach R. Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos. En Gil A, coordinador. *Tratado de Nutrición.* 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. Tomo 1. p. 305-20.
4. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH Jr, Murphy RC et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2005;46:839-862. Epub 2005 Feb 16.
5. Fahy E, Subramaniam S, Murphy RC, Nishijima M, Raetz CR, Shimizu T et al. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2009;(50 Suppl):S9-14. Epub 2008 Dec 19.
6. Mataix Verdú J, Sánchez de Medina F. Lípidos. En Mataix Verdú J, coordinador. *Nutrición y alimentación humana.* 1ª ed. Madrid: Ergon; 2002. Tomo 1. p. 61-93.
7. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition.* 2001;17:669-73.
8. Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):8-43. Epub 2009 Sep 15.
9. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature 1978. The nomenclature of lipids (Recommendations, 1976). *Biochem J.* 1978;171(1):21-35.
10. Kris-Etherton PM, Innis S. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Dietary Fatty Acids. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1599-1611. Erratum in *J Am Diet Assoc.* 2007;107(12):2151.
11. Pawlosky RJ, Hibbein JR, Novotny JA, Salem N Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res.* 2001;42:1257-65.
12. Burdge GC, Calder PC. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev.* 2005;45:581-97.
13. Sanz París A, Marí Sanchis A, García Malpartida K, García Gómez MC. Propuesta de perfil de ácidos grasos omega 3 en nutrición enteral. *Nutr Hosp. Epub* 2012;27(6):1782-802.
14. Calder P. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1505S-19S.
15. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(12):1260-73. Epub 2010 Aug 10.
16. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):123-39. Epub 2009 Sep 15.
17. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med.* 1993;19(2):89-95.
18. Osborn HT, Akoh CC. Structured lipids novel fats with medical, nutraceutical, and food applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2002;1:93-103.
19. Jensen MM, Christensen MS, Høy CE. Intestinal absorption of octanoic, decanoic, and linoleic acids: effect of triglyceride structure. *Ann Nutr Metab.* 1994;38(2):104-16.
20. Christensen MS, Høy CE, Becker CC, Redgrave TG. Intestinal absorption and lymphatic transport of eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA), and decanoic acids: dependence on intramolecular triacylglycerol structure. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(1):56-61.
21. Cruz-Hernández C, Thakkar SK, Moulin J, Oliveira M, Masserey-Elmelegy I, Dionisi F et al. Benefits of structured and free monoacylglycerols to deliver eicosapentaenoic (EPA) in a model of lipid malabsorption. *Nutrients.* 2012;4(11):1781-93.
22. Swails WS, Kenler AS, Driscoll DF, DeMichele SJ, Babineau TJ, Utsunamiya T et al. Effect of a fish oil structured lipid-based diet on prostaglandin release from mononuclear cells in cancer patients after surgery. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21(5):266-74.
23. Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF, DeMichele SJ, Daley B, Babineau TJ et al. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg.* 1996;223(3):316-33.
24. DeMichele SJ, Karlstad MD, Bistran BR, Istfan N, Babayan VK, Blackburn GL. Enteral nutrition with structured lipid: effect on protein metabolism in thermal injury. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1295-302.
25. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *Br J Nutr.* 2012;107: S8-S22.

26. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnetho M, Daniels S et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114(1):82-96. Erratum in *Circulation*. 2006;114(23):e629. *Circulation*. 2006 Jul 4; 114(1):e27.
27. Aranceta J, Serra Majem LI, Grupo Colaborativo para la actualización de los Objetivos Nutricionales para la Población Española. *Objetivos Nutricionales para la Población Española 2011. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)*. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2011;17:178-99.
28. Molendi-Coste O, Legry V, Leclercq IA. Why and how meet n-3 PUFA Dietary Recommendations? *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:364040. Epub 2010 Dec 8.
29. Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects. *World Rev Nutr Diet*. 2009;99:1-16. Epub 2009 Jan 9.
30. Simopoulos AP. The importance of the Omega-6/omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*. 2008;233(6):674-88. Epub 2008 Apr 11.
31. Simopoulos AP. The omega 6/omega 3 fatty acid ratio, genetic variation and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 (S1):131-4.
32. Gómez Candela C, Bermejo López LM, Loria Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutr Hosp*. 2011;26:323-9.
33. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119:902-7. Epub 2009 Jan 26.
34. Kris-Etherton P, Hill A. N-3 Fatty Acids: Food or Supplements? *J Am Diet Assoc*. 2008;108(7): 1125-1130.
35. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe: Menhaden Oil. Federal Register. June 5, 1997, as amended 2005;70(55): 14530-2.
36. USA. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fibre, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C. 2002-2005.
37. World Health Organization. *Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report*. Geneva: World Health Organization 2005. CHF 30.00. ISBN 92 4 1563001.
38. Mori TA, Woodman RJ. The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:95-104.
39. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354: 447-55. Erratum in *Lancet*. 2007;369(9556):106. *Lancet*. 2001;357(9256):642.
40. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30. Epub 2008 Aug 29.
41. Vinnars E, Wilmore D. Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27:225-231.
42. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrrian B, Collier S, Gura K et al. A.S.P.E.N. Position Paper: Clinical Role for Alternative Intravenous Fat Emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):150-92. Epub 2012 Feb 29.
43. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wenten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med*. 2010; 36(5):735-49. Epub 2010 Jan 14.
44. MacFie J. The development of fat emulsions. *Nutrition*. 1999;15(7-8):641, 3-5.
45. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother*. 2010;44(4): 688-700.
46. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2000;16:319-26.
47. Jarstrand C, Berghem L, Lahnborg G Human granulocyte and reticuloendothelial system function during intralipid infusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1978;2:663-670.
48. Nordenstrom J, Jarstrand C, Wiernik. A Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during intralipid infusion. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32:2416-22.
49. Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Majka JA, Ellis CA. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med*. 1998;273: 695-9.
50. Vázquez DW, Arya G, García VF. Long-chain predominant lipid emulsions inhibit in vitro macrophage tumor necrosis factor production. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1994;18:35-9.

51. Ota DM, Jessup JM, Babcock GF, Kirschbaum L, Mountain CF, McMurtrey MJ et al. Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9:23-7.
52. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma.* 1997;43:52-8.
53. Suchner U, Katz DP, Furst P, Beck K, Felbinger TW, Senftleben U et al. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:1569-74.
54. Lenssen P, Bruemmer B, Bowden R, Gooley T, Aker S, Mattson D. Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:927-33.
55. Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V, Smiley DD, Pinzon I, Griffith DP et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1792-8.
56. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, Roth E, Volk T, Bachmann L et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr.* 2007;26(3):302-13. Epub 2007 Apr 20.
57. Calder PC. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(3):252-60. Epub 2009 May 11.
58. Faucher M, Bregeon F, Gainnier M, Thirion X, Auffray JP, Papazian L. Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS. *Chest.* 2003;124(1):285-91.
59. Chambrier C, Lauverjat M, Bouletreau P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition. *Nutri Clin Pract.* 2006;21:342-50.
60. Chambrier C, Guiraud M, Gibault JP, Labrosse H, Bouletreau P. Medium-and long-chain triacylglycerols in postoperative patients: structured lipids versus a physical mixture. *Nutrition.* 1999;15: 274-7.
61. Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K, Takala J. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium-and long-chain fatty acids in critically ill patients; a double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2001;20:43-8.
62. Zhou Y, Wu XT, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T et al. Structured triglyceride for parenteral nutrition: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(3):406-11.
63. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):165-74.
64. Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, Le Brun A, Farthing M, Forbes A. Safe and efficacious prolonged use of an olive oil-based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr.* 2004;23:697-703.
65. Vahedi K, Atlan P, Joly F, Le Brun A, Evard D, Perennec V et al. A 3-month double-blind randomised study comparing an olive oil-with a soybean oil-based intravenous lipid emulsion in home parenteral nutrition patients. *Br J Nutr.* 2005;94:909-16.
66. Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T, Riemann D, Mast H, Stuttmann R. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2005;31:1202-1208 Epub 2005 Aug 17.
67. García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr.* 2005;94:221-30.
68. Cano NJ, Saingra Y, Dupuy AM, Lorec-Penet AM, Portugal H, Lairon D et al. Intradialytic parenteral nutrition: comparison of olive oil versus soybean oil-based lipid emulsions. *Br J Nutr.* 2006;95:152-9.
69. Puiggròs C, Sánchez J, Chacón P, Sabín P, Roselló J, Bou R et al. Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33: 501-512. Epub 2009 May 6.
70. Onar P, Yildiz BD, Yildiz EA, Besler T, Abbasoglu O. Olive oil-based fat emulsion versus soy oil-based fat emulsion in abdominal oncologic surgery. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(1):61-5.
71. Heller AR, Fischer S, Rössel T, Geiger S, Siegert G, Ragaller M et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr.* 2002;87(Suppl 1):S95-101.
72. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J cancer.* 2004;111: 611-6.
73. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med.* 2006;34:972-9.
74. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. N-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Epub Crit Care.* 2012 Oct 4;16(5):R184.

75. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT. Safety and efficacy of fish Oil-Enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-Analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(4):387-94.
76. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009;28:467-479. Epub 2009 May 22.
77. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B et al.;A.S.P.E.N. Board of Directors;American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277-316.
78. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28:387-400.
79. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr.* 2009;28:415-427. Epub 2009 Jun 7.
80. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009; 28:436-444. Epub 2009 Jun 11.
81. KumpfVJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract.* 2006 Jun;21(3):279-90.
82. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, Garcia-Peiris P, Serrano T, Forga M et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition.* 2008;24:1145-1152. Epub 2008 Jul 24.
83. Xu Z, Harvey KA, Pavlina T, Dutot G, Hise M, Zaloga GP et al. Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions. *Nutrients.* 2012;4(8): 904-21. Epub 2012 Aug 13.
84. Heyman MB, Storch S, Ament ME. The fat overload syndrome. Report of a case and literature review. *Am J Dis Child.* 1981;135(7):628-30.

RECURSOS WEB

- <http://www.issfal.org> (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids). Se trata de una sociedad científica internacional, en la que se puede descargar recomendaciones de diferentes organismos sobre ingesta de lípidos, glosario de términos... y posibilidad de hacerse socio y tener acceso a revistas de gran interés.
- <http://www2.uah.es/biomodel/model2/lip/inicio.htm> (El mundo de los lípidos, realizada por miembros del departamento de bioquímica de la Universidad de Alcalá, Madrid).
- <http://themedicalbiochemistrypage.org/> (Web de bioquímica médica elaborada por Mickael King, profesor de bioquímica de la Universidad de Indiana).

Hidratos de carbono

OLVEIRA FUSTER, GABRIEL

Facultativo Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga

TAPIA GUERRERO, M.^a JOSÉ

Facultativo Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga

PALAO SERRANO, DAVID J.

Médico Interno Residente en Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga

Correspondencia: gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es

Conceptos clave

- ✓ Los carbohidratos (CH) representan un papel fundamental en la alimentación humana aportando un 35%-70% de la ingesta energética (en función de los hábitos) de la mayoría de las poblaciones mundiales. Por ello, su consumo debe entenderse en el contexto de la ingesta de otros macronutrientes (grasas y proteínas). Es más importante la calidad de los CH ingeridos, y los tipos de alimentos que los contienen, que su cantidad en relación a sus efectos sobre la salud y prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas.
- ✓ Se recomienda un consumo preferente de carbohidratos en forma de cereales integrales, legumbres, frutas y hortalizas. Estos alimentos aportan una densidad calórica baja, la mayoría presentan índices glucémicos bajos, contribuyen a alcanzar un reparto de macronutrientes y de energía adecuados para la promoción de la salud a largo plazo y aseguran un consumo suficiente de otro tipo de micronutrientes y de fibra dietética.
- ✓ Se recomienda limitar los azúcares añadidos a la dieta, especialmente a las bebidas, por su relación con la obesidad y otras enfermedades crónicas.
- ✓ La diabetes es muy prevalente en pacientes hospitalizados y ambulatorios, así como la hiperglucemia de estrés, y se asocia a mayor morbimortalidad. Las fórmulas enterales diseñadas para personas con diabetes e hiperglucemia de estrés (especialmente las altas en grasas monoinsaturadas) son seguras y disminuyen la glucemia posprandial, las necesidades de insulina y, en algunos trabajos, la variabilidad glucémica y la hemoglobina glicosilada a medio plazo, sin empeorar o incluso mejorando el perfil lipídico. No obstante, no hay datos concluyentes en cuanto a morbimortalidad.
- ✓ El único CH empleado en nutrición parenteral es la glucosa, por lo que es indispensable calcular adecuadamente los requerimientos, prevenir la hiperglucemia y tratarla con insulina, si aparece, con el objetivo de evitar la morbimortalidad asociada a la misma.

COMENTARIO INICIAL

Aunque en el capítulo nos centraremos en los carbohidratos (CH) y su papel en la nutrición natural y artificial, es indispensable tener

en cuenta varios aspectos que nos permitirán entenderlo mejor y, a la vez, complementarlo con los otros capítulos del libro, especialmente los dedicados a los otros macronutrientes y a la fibra.

A diferencia de los micronutrientes, los macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas), son fuentes de energía intercambiables entre sí. Así, para un nivel determinado de ingesta calórica, al aumentar la proporción de un macronutriente desciende la de uno o varios del resto. Según las encuestas dietéticas realizadas en la mayoría de los países (tanto desarrollados como no), los mayores contribuyentes a la energía total consumida provienen de los CH, entre el 35% y el 70% del total, y de las grasas, entre el 20% y el 40%, mientras que la contribución de las proteínas suele ser menor y con menores variaciones porcentuales (entre el 10% y el 23%). Por tanto, las dietas ricas en grasas suelen ser bajas en hidratos de carbono y viceversa¹.

Por otro lado, las personas no ingieren nutrientes sino alimentos, que dependen, a su vez, de múltiples factores socioeconómicos y culturales. En el caso de la nutrición artificial, es una combinación de macro y micronutrientes la que finalmente se administra a los pacientes vía oral, por sonda o intravenosa.

El estudio de los efectos saludables de las dietas basadas en nutrientes individuales, como los CH, adolece, por tanto, de una gran complejidad. Por ello, parte de la investigación en epidemiología nutricional suele relacionar determinados *patrones de ingesta* con efectos beneficiosos o perjudiciales para la salud, pero resulta finalmente imposible atribuirlos a un único componente dietético o a un único nutriente. Por ejemplo, cuando hablamos de “*patrón de ingesta tipo mediterráneo*”, nos solemos referir a combinar un aporte variado y cotidiano de alimentos que aportan CH (como verduras, frutas, legumbres, hortalizas, así como cereales integrales), junto con el uso preferente de aceite de oliva tanto para cocinar como para aliñar; y la ingesta habitual de pescado, frutos secos, asociado a un consumo moderado de lácteos, de alcohol con las comidas –preferentemente vino– y una ingesta baja de carnes rojas y embutidos. Es el patrón global (no solo los nutrientes) el que ha demostrado, en estudios epidemiológicos, disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, enfermedades neurodegenerativas y la mortalidad en general.

Otro aspecto a tener en cuenta es que los alimentos varían notablemente según su proceden-

cia en su contenido de macro y micronutrientes. Alimentos que tienen una proporción similar en CH pueden variar en el tipo de CH que contienen, en su índice glucémico, contenido en fibra, o aporte de micronutrientes (vitaminas y minerales). Además, alimentos que aportan los CH como nutriente principal (como muchos vegetales y frutas) son portadores de una larga lista de otros factores biológicamente activos (por ej., flavonoides, cumarinas, fitatos, carotenos, fitosteroles, tocotrienoles, licopenos, saponinas...), que aun no siendo esenciales para la vida y no pudiendo, por tanto, considerarse vitaminas, tienen efectos significativos sobre la duración y la calidad de la misma. Por otro lado, la ingesta excesiva de ciertos alimentos en algunas poblaciones (con un alto contenido en un macronutriente determinado) puede limitar, además, el consumo de ciertos micronutrientes provocando estados carenciales. Por último, el *procesamiento de los alimentos* de forma industrial o artesanal, para su consumo o conservación, también puede provocar efectos positivos o negativos para la salud de las poblaciones; un ejemplo relacionado con los CH es el consumo de “jarabe de maíz alto en fructosa” como edulcorante de refrescos y otras bebidas.

NOMENCLATURA DE LOS CARBOHIDRATOS

Los *carbohidratos* (CH) son, en su definición química, “poli-hidroxi aldehídos, cetonas, alcoholes, ácidos, sus derivados simples y sus polímeros con uniones de tipo acetal”. Pueden clasificarse por su grado de polimerización e inicialmente, dividirse en tres grupos principales: los azúcares (mono y disacáridos), los oligosacáridos (de 3 a 9 unidades simples de azúcares) y los polisacáridos (10 o más) (Tabla I).

Los *azúcares* incluyen a los monosacáridos, disacáridos y polioles (glicoalcoholes).

Los *oligosacáridos* agrupan a los malto-oligosacáridos (principalmente los que se forman a partir de la hidrólisis del almidón) y otros como, por ejemplo, los alfa-galactósidos (rafinosa, estaquiosa, presentes en pequeñas cantidades en las legumbres) y los fructooligosacáridos.

Los *polisacáridos* procedentes del reino vegetal pueden dividirse en: almidones y polisacáridos no amiláceos, entre cuyos principales com-

TABLA I Principales carbohidratos en la alimentación humana

Clase (DP*)	Subgrupo	Componentes
AZÚCARES (1-2)	MONOSACÁRIDOS	Glucosa, galactosa, fructosa
	DISACÁRIDOS	Sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa
	POLIOLES	Sorbitol, manitol
OLIGOSACÁRIDOS (3-9)	MALTO-OLIGOSACÁRIDOS	Maltodextrina
	OTROS OLIGOSACÁRIDOS	Rafinosa, estaquiosa, Fructo-oligosacáridos
POLISACÁRIDOS (>9)	ALMIDÓN	Amilosa, amilopectina, almidones modificados
	POLISACÁRIDOS NO AMILÁCEOS	Celulosa, hemicelulosa, Pectina, hidrocoloides

DP*: grado de polimerización

ponentes se encuentran los polisacáridos de la pared celular vegetal como la celulosa, hemicelulosa y pectina. En el reino animal, los CH son almacenados en forma de glucógeno. El concepto de CH, engloba, por tanto, a la mayor parte de la fibra dietética (los carbohidratos no digeribles) entendida en un sentido amplio; no obstante, en el presente capítulo nos centraremos especialmente en los carbohidratos asimilables, dejando aparte la fibra y los prebióticos, que serán abordados en otro capítulo del libro.

Aunque los componentes individuales de los CH de la dieta son fácilmente identificables, existe cierta confusión sobre qué es lo que abarca realmente el término “carbohidratos totales” tal como viene especificado en las tablas de composición de alimentos. En algunas tablas, las mediciones de CH utilizadas son obtenidas por “diferencia”, es decir, el contenido en proteínas, grasas, cenizas y humedad de un alimento se determina por sustracción del peso total del alimento y el resto (“la diferencia”) se considera que es la cantidad de CH. Sin embargo, este concepto incluye además de los CH (azúcares oligosacáridos, almidones y polisacáridos no amiláceos) un número de componentes distintos de los CH tales como la lignina, ácidos orgánicos, taninos, ceras y algunos compuestos de Maillard (glucosilación o glicación no enzimática de proteínas). El otro método empleado en las tablas (que es el que se recomienda actualmente), es la medición directa de los com-

ponentes de CH individuales, que se combinan para proporcionar la cantidad total.

Resulta, por tanto, indispensable leer la metodología empleada por las tablas de composición de alimentos, con el fin de no cometer errores, ya que de ello va a depender también el cálculo de las calorías procedentes de CH que contienen los alimentos. Además, no es infrecuente que una misma tabla recopile datos de otras fuentes que combinan ambos métodos, por lo que la confusión puede ser mayor. La FAO (*Food and Agriculture Organization*)² propuso en 1997 que se empleara el término de CH glicémicos (haciendo alusión a los que proporcionan CH al metabolismo, por ejemplo, la mayoría de los azúcares, maltodextrinas y almidones) y no glicémicos (los que no lo proporcionan). Como se comentará en otros capítulos, existen componentes de los CH no asimilables (por ejemplo, algunos tipos de fibra, como la goma guar, el almidón resistente, los probióticos en general y otros), que pueden fermentarse total o parcialmente en el intestino aportando al organismo energía.

El término *azúcares* se utiliza convencionalmente para describir a los mono y disacáridos (Tabla I). Azúcar, por extensión, se utiliza para referirse a la sacarosa purificada como los términos *azúcar refinado* y *azúcar añadido*. Los azúcares naturales y los que se añaden a los alimentos en su procesado son químicamente idénticos. El azúcar natural de la leche y productos lácteos es

la lactosa. La sacarosa, la glucosa (dextrosa) y fructosa se encuentran en distintas cantidades en la miel, jarabe de arce, frutas, bayas y hortalizas. La glucosa suele formarse a partir de la hidrólisis de la sacarosa y también está presente en alimentos que contienen productos de la hidrólisis del almidón como el jarabe de maíz (normal o alto en fructosa).

La fructosa, a menudo, aparece como derivado de la hidrólisis de la sacarosa como ocurre en la miel, jarabe de arce y azúcar invertido y es frecuente encontrarla en productos alimentarios como los refrescos, dulces confeccionados con azúcar invertido, fructosa cristalina, o jarabe de maíz con alto contenido en fructosa (JMAF). Los azúcares son utilizados como edulcorantes para mejorar la palatabilidad de múltiples alimentos sólidos y líquidos, así como para la conservación de los mismos o para modificar su textura².

El término *azúcares libres* lo propone la OMS^{3,4} y se refiere a todos los monosacáridos y disacáridos añadidos a los alimentos por los fabricantes, cocineros o consumidores, junto con los azúcares naturalmente presentes en la miel, jarabes (“siropes”, del inglés “*syrup*”) y zumos de frutas. Describe a un tipo de azúcares que pueden tener consecuencias fisiológicas diferentes de las incorporadas naturalmente dentro de las paredes celulares de las plantas. Sin embargo, aunque es un concepto que puede ser útil para las personas que se dedican a la nutrición, no existe un método estandarizado para su determinación.

El departamento de agricultura de los Estados Unidos de América (USDA) definió el término *azúcares añadidos* con el fin de analizar la ingesta de nutrientes de la población americana, así como para utilizarlos en las guías alimentarias que traducen las recomendaciones de nutrientes en alimentos para la población general. Se refiere a los azúcares y jarabes que se añaden a los alimentos durante el procesado y preparación de los mismos. La mayor fuente de azúcares añadidos en la dieta occidental son los refrescos, dulces, galletas, caramelos, derivados lácteos etc. Destacan la sacarosa o azúcar común, el jarabe (“sirope”) de maíz, el jarabe de maíz alto en fructosa, la fructosa cristalina, la miel y otros⁵.

Los *oligosacáridos* no están ampliamente extendidos en los alimentos naturales, excepto una

serie de galactosil-sucrosas (denominadas alfa-galactósidos) y fructo-oligosacáridos. En nutrición artificial, y cada vez más en la industria alimentaria, se están incluyendo en su composición también maltodextrinas y maltodextrinas modificadas. La familia de la galactosil-sucrosa de los oligosacáridos incluye la rafinosa (un trisacárido), la estaquiosa (un tetrasacárido) y la verbascona (un pentasacárido). En las legumbres como guisantes, judías y lentejas el contenido de estos oligosacáridos puede variar de un 5% al 8% en peso seco. Estos oligosacáridos no pueden ser digeridos en el intestino delgado, por lo que pasan al intestino grueso donde son fermentadas por la microflora intestinal produciendo gas. Los fructooligosacáridos se encuentran en el trigo, centeno, triticales (híbrido de trigo y centeno), espárragos, cebollas, patatas (tupinambo) y otras hortalizas².

El *almidón* es el polisacárido alimentario digerible más importante y abundante. Se forma como polisacárido de reserva de muchas plantas superiores y se encuentra en forma de gránulos simples, cuyo tamaño, forma y temperatura de gelatinización dependen de las características de cada planta. Además, se han modificado industrialmente para mejorar sus características funcionales y se añaden con frecuencia en cantidades pequeñas a los alimentos procesados como aditivos alimentarios. El almidón está compuesto solo de unidades de glucosa y está formado por una mezcla de dos polímeros, amilosa y amilopectina (Fig. 1), cuyas unidades están casi totalmente enlazadas entre sí por uniones alfa-D-(1->4) glucosídicas. La amilosa es, en su gran mayoría, un polímero lineal. La amilopectina es un polímero de alto peso molecular altamente ramificado que contiene aproximadamente un 5%-6% de uniones alfa-D-(1->6) glucosídicas en los puntos de ramificación. La longitud promedio de la cadena es de 20 a 25 unidades con un grado de polimerización medio de millares y un peso molecular de millones.

Los almidones con alto contenido en amilosa son compactos, tienen baja solubilidad y son más lentamente digeridos. Además, son más proclives a la retrogradación facilitando la producción de almidón resistente (almidones y productos de la degradación del almidón que no son absorbidos en el intestino delgado de

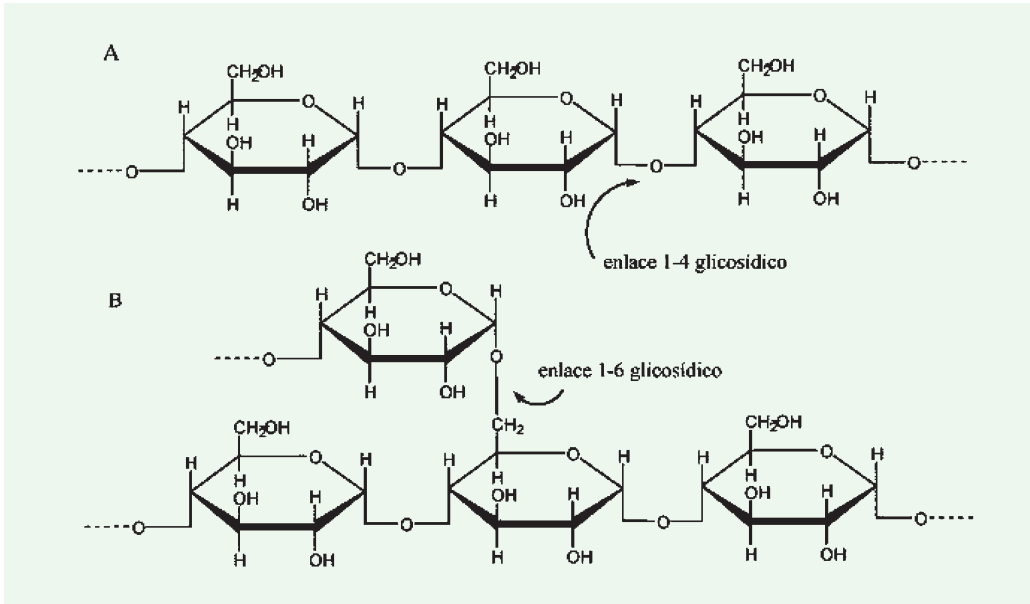


Figura 1. Estructura del almidón en forma de amilosa o amilopectina.

personas sanas y que tienen propiedades prebióticas). Por el contrario, los almidones con alto contenido en amilopectinas se digieren más rápidamente y, como se verá más adelante, es un factor que condiciona el índice glucémico de los alimentos. La mayoría de los cereales contienen aproximadamente un 20%-30% de amilosa frente a los cereales céreos (como el maíz, el arroz y la cebada) que no poseen amilosa y presentan casi el 100% en forma de amilopectina. Existen variedades de cereales seleccionados por su alto o bajo contenido en amilosa y diversos almidones modificados de uso preferentemente industrial².

De media, por cada gramo de CH se aporta al organismo 4 kcal. No obstante, existen diferencias entre los distintos tipos de CH. Así, por cada gramo los monosacáridos aportan 3,75 kcal, los disacáridos 3,94 kcal, y los polisacáridos absorbibles 4,13 kcal. La fibra también tiene un valor calórico (de entre 1 y 2,5 kcal por gramo, procedente de la fermentación en el colon), la variabilidad depende del grado de fermentabilidad de la fibra. La OMS recomienda que el valor energético de los CH que alcanzan el colon se establezca en 2 kcal/g para propósitos nutricionales y de etiquetado².

ABSORCIÓN DE LOS CH

Para ser absorbidos en el intestino delgado, tanto los polisacáridos como los oligosacáridos deben hidrolizarse a monosacáridos por las amilasas, alfa-glucosidasas y disacaridasas (que son enzimas del borde en cepillo –luz intestinal– de los enterocitos). Se necesitan transportadores para que la glucosa, galactosa y la fructosa entren y salgan de los enterocitos. Entre comidas, con concentraciones bajas en la luz intestinal, la glucosa y galactosa son transportadas a través de la membrana apical hacia el interior del enterocito por el cotransportador sodio/glucosa 1 (SGLT1), mientras que la fructosa lo hace mediante el transportador de fructosa 5 (GLUT5). Las tres hexosas salen del enterocito mediante el transportador de glucosa 2 (GLUT2) situado en la membrana basolateral, pasando al torrente circulatorio. Cuando se ingiere una comida alta en CH, el GLUT-2 se trasloca a la membrana apical del enterocito, donde la captación de azúcares puede triplicarse.

Los CH que alcanzan el intestino grueso son metabolizados en función de la microbiota anaerobia de este órgano que es capaz de fermentarlos. Se estima que la cantidad de polisa-

cáridos no amiláceos + almidones resistentes + oligosacáridos (no alfa-glucanos) + polioles + lactosa que alcanza el intestino grueso supone entre 20 y 40 gramos diarios en países con hábitos dietéticos “occidentalizados”, mientras que puede alcanzar los 50 g/día en poblaciones que consumen una dieta alta en frutas y verduras o cereales no procesados³.

En la literatura se ha propuesto el concepto de *índice glicémico* (IG) para clasificar a los alimentos que contienen CH basándose en su potencial para aumentar la glucemia tras su ingesta^{6,7}. El IG se define como el área del incremento bajo la curva de respuesta glicémica de una porción de 50 g de carbohidratos de un alimento de ensayo, expresado en porcentaje de respuesta a la misma cantidad de CH de un alimento estándar (generalmente, el pan blanco). Los alimentos con un IG bajo son digeridos y absorbidos más lentamente que los alimentos con un IG alto, ejemplos de los primeros son las legumbres, los cereales y derivados integrales y muchas frutas y verduras (Tabla II). La *carga glucémica* (CG) se calcula multiplicando el IG por los gramos de CH disponibles en el alimento.

Existen en la práctica numerosos factores que influyen sobre el IG real del conjunto de alimentos ingeridos (naturaleza de los monosacáridos o del almidón con su contenido en amilasa/amilopectina, tipo de elaboración de los alimentos, presencia de otros componentes alimenticios como grasas, proteínas, fibra funcional...). Además, la variabilidad inter e intra individuo es amplia.

En general, los alimentos que contienen CH y están menos procesados o preparados con preparaciones culinarias tradicionales, suelen tener IG/CG más bajos. Como se comentará con más detalle, las dietas basadas en alimentos con menor *índice glicémico* y *carga glucémica*, parecen tener ventajas en el mantenimiento de la salud, mediante un descenso en el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular (a través de sus efectos favorables en el perfil lipídico, glicemia posprandial, respuesta insulinémica y otros) e incluso, disminuyendo el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer. No obstante, la evidencia epidemiológica todavía no es alta, posiblemente por la dificultad de separar el efecto del IG de otros posibles factores contribuyentes (presencia de otros macronutrientes y mi-

cronutrientes, de fibra dietética, diferentes métodos de cocinado, agregación con otros patrones saludables y otros factores económicos y socio-culturales). Además, para generalizar su uso, es necesario complementar los datos de IG generales, con estudios sobre alimentos locales preparados de forma tradicional en cada cultura, debido a los importantes efectos que tanto la variedad alimenticia como la preparación poseen sobre las respuestas glucémicas^{1,5}. En todo caso, la OMS cree apropiado usar el concepto del IG para elegir alimentos que tengan un contenido similar en CH (por ejemplo, el pan) en el contexto de una alimentación saludable^{2,3}.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DE CH

Los CH representan un papel fundamental en la alimentación humana, aportando un 35%-70% de la ingesta energética (en función de los hábitos) de la mayoría de las poblaciones mundiales. En España, la ingesta de CH media actual, se sitúa entre el 40% y el 45% del valor calórico total, con un aporte de grasas en torno al 40% (10%-12% para las grasas saturadas, del 17%-20% de ácidos grasos monoinsaturados, del 7%-8% de polinsaturados) y del 15%-16% de proteínas^{1,8,9}.

Los CH poseen un amplio margen de efectos fisiológicos, el más importante es su papel como fuente de energía (especialmente para el cerebro) y otros efectos sobre la saciedad y vaciamiento gástrico, la glicemia e insulinemia, la glicosilación proteica, el metabolismo de otros macronutrientes, la dehidroxilación de los ácidos biliares, los movimientos peristálticos del intestino y la fermentación colónica, entre otros.

La ingesta de CH incrementa la serotonina cerebral, inhibe el CRF (factor liberador de corticotropina) y afecta a las respuestas mediadas por dopamina y opioides. Las preferencias de consumo de CH podrían estar determinadas en parte genéticamente. Se han descrito polimorfismos en diferentes genes (como, por ejemplo, el transportador GLUT2) que se asocian a mayores ingestas de azúcares o con un mayor riesgo de desarrollar diabetes e hipercolesterolemia. Al estudiar asociaciones genéticas de la obesidad, también se han descrito polimorfismos potencialmente asociados con las preferencias de consumo de CH. Además, de los 92 genes que se

TABLA II Índice glucémico de diversos alimentos comunes

Alimento	IG (pan blanco = 100%)
Arroz blanco	126
Patatas asadas	121
Copos de maíz	119
Zanahorias	101
Pan blanco	101
Refrescos azucarados	97
Azúcar	92
Pizza de queso	86
Pasta italiana cocida	83
Palomitas de maíz	79
Plátano	76
Zumo de naranja	74
Guisantes	68
Pan integral	68
Naranja	62
Cereales integrales	60
Zumo de manzana	58
Manzana	52
Leche desnatada	46
Judías	42
Leche entera	87
Fructosa	32

Fuente: *Institute of Medicine*. El texto completo se puede encontrar en: <http://www.nap.edu>

conocen que intervienen en el metabolismo de los CH, 67 se asociaron a uno o más “*Quantitative Trait Loci*” (“locus de un carácter cuantitativo”, locus cuya variación alélica está asociada con la variación de un carácter cuantitativo que varían de forma continua) para obesidad y diabetes tipo 2, 55 con el peso corporal y muchos asociados con diabetes tipo 2¹⁰.

En cualquier caso, el control del apetito depende de múltiples factores que pueden interactuar entre sí, e incluyen factores sensoriales, composición de la dieta completa, variedad de alimentos disponibles, ambiente donde se pro-

duce la ingesta de alimentos y otras características individuales como la edad, los hábitos dietéticos actuales, los condicionantes genéticos y sociales previos, siendo difícil establecer la importancia relativa de cada uno de los factores, incluyendo los diferentes tipos de CH³.

Los organismos nacionales e internacionales promueven un consumo preferente de CH en forma de alimentos como cereales integrales, legumbres, tubérculos, frutas y hortalizas. Estos alimentos aportan una densidad calórica baja, la mayoría presentan índices glucémicos bajos y contribuyen a alcanzar un reparto de macronutrientes y de energía adecuados para la promoción de la salud a largo plazo y aseguran un consumo suficiente de otros tipos de micronutrientes y de fibra dietética (ver capítulo correspondiente)^{3-5,11-14} (Tablas III y IV). La pirámide de la dieta mediterránea incluye estas recomendaciones alimentarias para la población general (Fig. 2).

Los CH digeribles aportan a las células del organismo energía, particularmente al cerebro que es un órgano CH-dependiente. La OMS estimó que la cantidad de CH imprescindible para que no se produzca cetosis era de 50 g/día.

Como se comentó previamente, las recomendaciones de consumo de macronutrientes suelen expresarse en términos porcentuales (llamados “rangos aceptables de distribución de nutrientes” –AMRD– en inglés), salvo para determinados nutrientes (los esenciales y los carbohidratos) para los que se describe además, la cantidad mínima que debe ser ingerida para mantener un correcto estado de salud. El Instituto Americano de Medicina (IOM) ha definido un aporte dietético recomendado (RDA) para los CH de 130 g/día, considerando que es el nivel de ingesta suficiente para cubrir los requerimientos del cerebro en más del 98% de los individuos de la población adulta sana (Tabla III). Considera, además, que 100 g/día sería el valor correspondiente a los requerimientos medios estimados (EAR), es decir aquel que cubriría los requerimientos de la mitad de individuos adultos sanos. No obstante, la ingesta de CH, en la mayoría de las poblaciones mundiales, es muy superior a la descrita como RDA por lo que, al igual que otros organismos nacionales e internacionales, el IOM propone, además, un rango adecuado de distribución de nutrientes (AMDR) que está entre el 45% y el 65% del aporte energético de la dieta, en relación a su

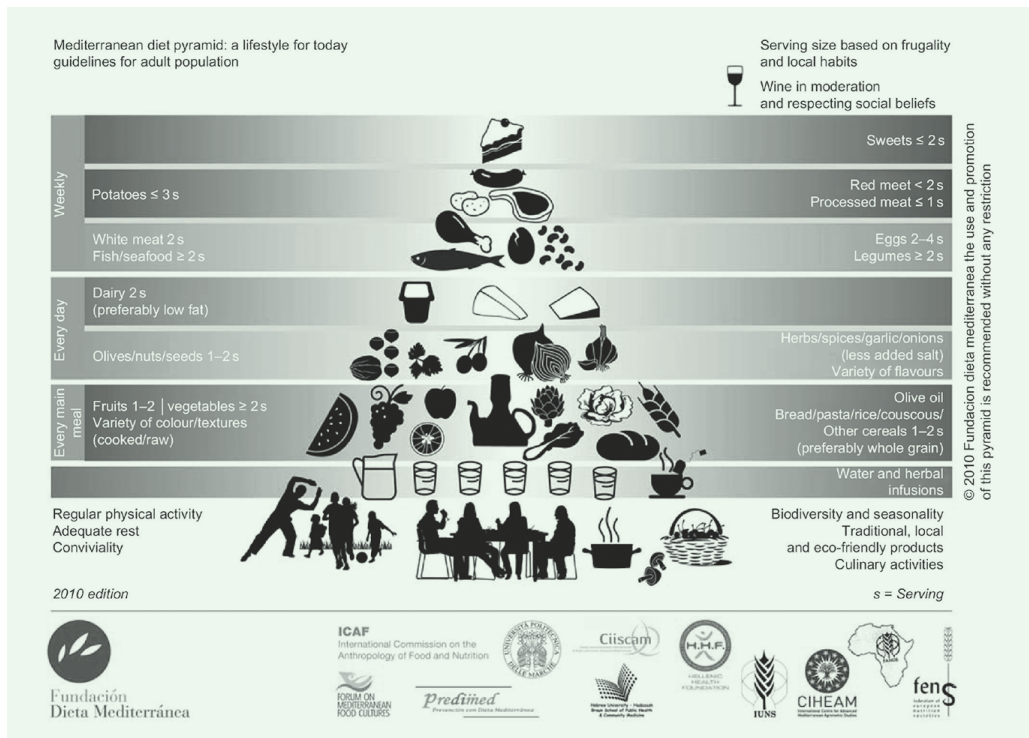


Figura 2. Pirámide de dieta mediterránea. Fuente: Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Public Health Nutr. 2011 Dec;14(12A):2274-84.

Código QR:



papel como fuente de energía para mantener el peso corporal.

Los límites del AMDR se basan tanto en el descenso del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, como en asegurar una ingesta adecuada de otros nutrientes⁵. La OMS, en 2002, propuso el porcentaje mínimo de CH del 55 % del valor calórico total, manteniendo el límite superior en el 75% (Tabla III)⁴; no obstante, en la actualización de las recomendaciones FAO sobre CH³ se redujo el rango inferior a 50% especificando que es más importante la naturaleza de los CH, especialmente cuando la ingesta de CH es elevada.

La OMS, además, adopta una recomendación relativamente restrictiva de consumo de azúcares libres: menor del 10% del valor calórico total (incluyendo a los mono y disacáridos

añadidos en la elaboración o fabricación de alimentos, así como los azúcares que naturalmente se encuentran en la miel, zumos de frutas y jarabes o almíbares)^{3,4}.

El Instituto de Medicina Americana (IOM) sugiere que el límite máximo de azúcares añadidos, durante la fabricación y procesamiento de los alimentos y de bebidas, no debe superar el 25% del total de la energía aportada diaria. Se propone este límite por la evidencia empírica de que los individuos que superan este valor tienen riesgo de presentar una ingesta insuficiente de otros nutrientes esenciales, especialmente de calcio, vitamina A, hierro y zinc. A diferencia de los alimentos que los contienen de forma natural (leche y derivados y frutas), los alimentos con azúcares añadidos suelen ser calóricamente

TABLA III Objetivos nutricionales para la población general adulta respecto a carbohidratos

	SENC 200-2004	EURODIET 2000	NAS 2002	NIH ATP III 2004	AHA 2000-2006 2009*	OMS/FAO 2003/2007®
Carbohidratos (% Kcal)	> 50%	>55-75%	45-65%	50-60%	55-60% *	50-75%
Carbohidratos g/día (RDA)	-	-	130 ▽	-	-	-
Azúcares (% Kcal)	-	< 10-12%	< 25%	Moderar	< 25g M y < 31,5 g H día **	<10%\$
Alimentos azucarados (frecuencia/día)	< 4/día	< 4/día	-	Moderar	Limitar **	-
Frutas y verduras (g/día)Ç	> 550	> 400	-	Aumentar	Dieta rica en frutas y verduras **	≥ 400

SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; NAS: National Academy of Sciences (EE. UU.); NIH: National Institutes of Health (EE. UU.); ATP III: Adult Treatment Panel del NCEP III (National Cholesterol Education Program); AHA American Heart Association Nutrition Committee; OMS: Organización Mundial de la Salud.

H: hombres; M: mujeres.

* Las recomendaciones del 2006 no concretan rangos aceptables de distribución de nutrientes, salvo para las grasas, por lo que hemos mantenido conceptos recogidos en el documento del año 2000. ** Recomendaciones concretas del 2006, en 2009 la AHA recoge recomendaciones específicas para el consumo de "azúcares añadidos" para hombres y mujeres.

▽: La NAS recomienda unos RDA de carbohidratos totales basándose su papel como fuente primaria de energía para el cerebro y de proteínas.

\$: "Azúcares libres" total de mono y disacáridos añadidos a los alimentos más los contenidos en las frutas y derivados y miel.

Ç: La OMS no define, en su informe de actualización acerca de los carbohidratos (CH) en alimentación humana, una cifra concreta de fibra; no obstante, recomienda que las fuentes de CH sean preferentemente los cereales integrales, las frutas, las verduras y hortalizas y las legumbres, con lo que se alcanzaría un consumo de fibra total adecuado para prevenir enfermedades crónicas.

@: En la actualización sobre CH de la FAO/OMS de 2007 se reduce el porcentaje menor de CH desde el 55% (rango previo reflejado en el documento de 2003) a 50%.

densos y con un escaso aporte de otros nutrientes. En cualquier caso, aunque propone este límite máximo, se recomienda la ingesta preferente de alimentos que contienen azúcares naturales y no añadidos⁵.

Según la FAO, las principales fuentes de CH consumidos, en los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo, proceden de los cereales (arroz, trigo, maíz), tubérculos y, en menor proporción, de las frutas, verduras y lácteos².

CARBOHIDRATOS, PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

El límite inferior de consumo de CH de una dieta compatible con la vida teóricamente sería

cero si se consumieran cantidades adecuadas y compensatorias de grasas y proteínas. No obstante, la cantidad de carbohidratos necesaria para promover una salud óptima y reducir el riesgo de enfermedades crónicas es desconocida. Por ejemplo, ciertas poblaciones que consumen una dieta alta en grasa y baja en CH mantenida en el tiempo (como algunos grupos de esquimales o tribus Masai) no sufren, aparentemente, efectos adversos sobre su estado de salud o sobre su longevidad.

No obstante, podrían aparecer problemas subclínicos en la salud de las poblaciones que siguieran una dieta muy baja en CH sin estar adaptadas genética o tradicionalmente a este tipo de dieta. Por ejemplo, podría provocar consecuencias negativas en las poblaciones occidentales (especialmente si la grasa predomi-

nante de la ingesta fuera la saturada) con empeoramiento del perfil lipídico (y el consiguiente riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular), así como, al presentar déficits en vitaminas hidrosolubles y ciertos minerales, pérdida de masa mineral ósea, incremento en el riesgo de litiasis renoureteral o deterioro en el desarrollo o funcionamiento del sistema nervioso central. Otras posibles consecuencias serían descenso de la sensación de bienestar y la ausencia de reservas de glucógeno, que son necesarias para revertir las hipoglucemias y para el funcionamiento muscular máximo a corto plazo⁵.

CARBOHIDRATOS Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

Aunque existen datos contradictorios en la literatura, parece que no existe asociación clara entre la ingesta de *carbohidratos totales* de la dieta con el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, síndrome metabólico o ciertos tipos de cáncer¹⁵. Por el contrario, sí es más importante, en relación con la salud a largo plazo, la calidad (más que la cantidad) de los CH de la dieta y los alimentos que los contienen.

Las recomendaciones dietéticas para la prevención y tratamiento de la *enfermedad cardiovascular* (ECV), clásicamente se han centrado en la reducción de la grasa saturada, con el objetivo de disminuir el colesterol LDL (ver capítulo de grasas). Sin embargo, la evidencia que soporta la reducción en la ingesta de estos lípidos debe ser evaluada en el contexto de su reemplazo por otros macronutrientes. En este sentido, es indispensable conocer el papel de la sustitución de las grasas saturadas por una ingesta alta en CH¹⁶. Este cambio, especialmente si se realiza a base de alimentos con alto contenido en CH refinados, puede empeorar la dislipemia aterogénica asociada con resistencia insulínica y obesidad.

Así, en poblaciones con tendencia a la obesidad y sobrepeso y que ingieren un alto contenido en CH (preferentemente refinados) y bajo en grasas, es posible encontrar un perfil lipídico alterado con descenso del HDL-C, aumento del cociente colesterol total/HDL-C, de los triglicéridos y un patrón predominante de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas (que se asocian a mayor riesgo de patología cardiovascular). Las

dietas altas en CH que sustituyen a grasas poliinsaturadas, se asocian con un incremento de las concentraciones de colesterol total y LDL y una reducción del HDL-C. En cualquier caso, las dietas altas en CH se asocian a un incremento en las concentraciones de triglicéridos independientemente de la calidad de la grasa ingerida¹⁵.

La restricción de CH en condiciones de estabilidad ponderal reduce el cociente colesterol total/HDL, la apoproteína B y las partículas LDL pequeñas y densas. La pérdida de peso sin restricción de CH provoca los mismos cambios¹⁷.

El tipo de CH en función del índice glucémico y de la carga glucémica, podría ser un determinante importante del riesgo de ECV, tal como se ha señalado en un metanálisis reciente¹⁸. El consumo de dietas con IG y/o CG bajos se asoció a menor riesgo de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares, siendo la protección comparable para la cardiopatía isquémica a la observada para las ingestas elevadas de cereales integrales y dieta alta en fibra; sin embargo, no todos los trabajos coinciden en lo mismo, quizás, por la dificultad inherente a calcular con precisión el IG de la dieta, debido al empleo de encuestas dietéticas demasiado simples y otros factores confundentes. En este sentido, dado el pequeño número de estudios todavía realizados, se necesitan más trabajos para sacar conclusiones definitivas¹⁶.

La aplicación de la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), que reduce el porcentaje de grasa saturada al 7% y enfatiza un incremento en CH "complejos" frente a los simples, redujo el colesterol total, LDL y HDL sin aumento de los triglicéridos¹⁹. La adherencia al patrón de dieta mediterránea (cuya fuente de CH procede principalmente del consumo de frutas, verduras y hortalizas, legumbres, cereales integrales...), tanto en estudios clínicos como epidemiológicos, también disminuye los componentes del síndrome metabólico (aumento de HDL, descenso de triglicéridos, presión arterial y glucemia)²⁰ y reduce a largo plazo el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular²¹.

En el tratamiento de la *obesidad*, las dietas hipocalóricas bajas (y muy bajas) en CH y altas en proteínas (y consecuentemente en grasas saturadas) a medio plazo, comparadas con otras similar contenido calórico pero altas en CH y bajas en grasas, consiguen reducciones similares de

peso sin empeorar el perfil lipídico o la presión arterial^{22,23}. En un ensayo a medio plazo (dos años), aunque ambos tipos de dietas consiguieron elevaciones del colesterol HDL, la subida fue mayor en la dieta baja en CH. A corto plazo (seis meses) la dieta baja en CH produjo mayores descensos de triglicéridos aunque, por el contrario, favoreció elevaciones de LDL (frente al descenso observado con la baja en grasa); a largo plazo, la mejoría del perfil lipídico para triglicéridos, HDL y LDL fue similar en ambas dietas²².

De hecho la *American Diabetes Association* incluye, con un grado de evidencia A, que para favorecer la pérdida de peso, tanto una dieta baja en carbohidratos como una baja en grasa o una dieta basada en el patrón mediterráneo podrían ser efectivas a corto plazo en personas con diabetes. Con evidencia E recomienda que para pacientes que realizan dietas bajas en CH se debe monitorizar el perfil lipídico, la función renal y la ingesta proteica, ajustando el tratamiento hipoglucemiante según se requiera²⁴.

A pesar de sus beneficios a corto-medio plazo en el tratamiento de la obesidad, sin empeorar los factores de riesgo de ECV, una dieta baja en CH (alta en proteínas) mantenida en el tiempo podría tener efectos deletéreos a nivel cardiovascular. Así en series amplias de sujetos seguidos prospectivamente, las dietas bajas en CH (compensadas con un aumento de proteínas) a largo plazo se han asociado a aumento del riesgo de ECV²⁵, aunque no en todos²⁶. Las diferencias entre estudios podrían estar motivadas por muchos factores, entre ellos la fuente alimentaria proteica (animal vs. vegetal y, por tanto, su relación con la cantidad de fibra, micronutrientes, IG, CG y otros aportes de grasas), la prevalencia de obesidad, la población estudiada etc.

Epidemiológicamente no se ha establecido una relación entre el consumo de dietas altas en CH y el desarrollo de diabetes tipo 2. No obstante, de nuevo es importante diferenciar las fuentes alimentarias de CH. Una dieta rica en CH procedentes de cereales integrales, frutas, verduras, hortalizas y legumbres, parece reducir el riesgo de diabetes tipo 2⁴ (Tablas III y IV)²⁷. Por el contrario, si las fuentes alimentarias aportan CH con bajo contenido en fibra, se pueden producir mayores incrementos en la insulina y glucemia posprandial, comparados con las dietas con bajo contenido en CH.

Además del contenido en fibra, las dietas con bajo IG/CG se asocian de forma independientemente a reducciones en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2^{15, 18}.

En estudios epidemiológicos prospectivos, las dietas de bajo IG/CG también se han asociado con menor adiposidad y en estudios clínicos, con mayor pérdida de peso, especialmente en personas con resistencia insulínica. Las dietas con alto IG podrían incrementar el riesgo de obesidad especialmente en mujeres¹⁵. No obstante, en un trabajo en España el consumo de dietas altas en IG no se asoció a incrementos de peso e incluso el aumento de la CG se asoció negativamente con el IMC, posiblemente porque, en nuestro ámbito cultural, los alimentos que aportaban mayor porcentaje a la CG eran alimentos de bajo índice glucémico tipo legumbres, frutas y hortalizas²⁸.

Por el contrario, en un estudio de intervención con el objetivo de mantener la pérdida de peso, que se había alcanzado tras un programa inicial en el que se sometía a dietas de 800 kcal, un modesto incremento en la ingesta proteica y una modesta reducción en el índice glucémico de una dieta *ad libitum* favoreció una mayor adherencia para completar el estudio y el mantenimiento del peso perdido inicialmente; solo el grupo de dieta de alto índice glucémico se asoció a reganancia del peso²⁹.

Respecto a las lipoproteínas, las dietas de IG elevado incrementan, probablemente, los niveles de colesterol total y las de CG elevada los de los triglicéridos¹⁵.

Para personas con diabetes diagnosticada, aunque la principal estrategia es el conteo de CH²⁴, el empleo del concepto de IG tiene un papel demostrado en el control glucémico con reducciones de aproximadamente 0,2% a 0,4% de la hemoglobina glicosilada (HbA1c)^{30,31}, reduce los factores de riesgo cardiovascular³² y disminuye la variabilidad glucémica.

El patrón de dieta mediterráneo así como las dietas de bajo IG/CG se han asociado también a reducciones de la incidencia de ciertos tipos de cáncer en estudios epidemiológicos^{15,21,33}, aunque la consistencia de los datos para IG/CG es menor, por lo que son necesarios más estudios para poder concluirlo efectivamente.

Como se comentó antes, la aplicación del IG tiene ciertas dificultades e inconsistencias. Por

TABLA IV

Resumen del grado de evidencia sobre la asociación entre ciertos factores nutricionales y el riesgo de desarrollar patologías crónicas (obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y dental) (OMS 2003)^a

	Obesidad	DM tipo 2	ECV	Cáncer	Enf. dental
Ingesta elevada de alimentos densamente energéticos	C +				
Alta ingesta de fibra	C-	P-	P-		
Azúcares libres					C+ ^b
Chicles sin azúcar					P- ^b
Almidón ^c					C NR
Cereales integrales			P-		
Potasio			C-		
Frutas y verduras	C- ^d	P- ^d	C-	P- ^e	
Frutas frescas					P NR ^b
Bebidas azucaradas y zumos de frutas	P+				P+ ^f

DM tipo 2: diabetes tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; Enf. Dental: enfermedad dental;

C+: evidencia clara de que incrementa el riesgo; C-: evidencia clara de que disminuye el riesgo; C NR: evidencia clara de ausencia de relación; P+: evidencia probable de que se incrementa el riesgo; P-: evidencia probable de que se disminuye el riesgo; P NR: evidencia probable de ausencia de relación.

a) Sólo se recoge en la tabla las evidencias claras y probables. Se entiende como claras aquellas que se basan en múltiples estudios epidemiológicos (incluyendo prospectivos) y en ensayos clínicos randomizados y controlados de tamaño muestral, duración y calidad adecuados que demuestran asociaciones convincentes entre el factor de exposición y la enfermedad con poca o ninguna evidencia de lo contrario. La evidencia probable se basa en estudios epidemiológicos que demuestran asociaciones bastante consistentes entre el factor de exposición y la enfermedad aunque existen algunas posibles evidencias de lo contrario y/o ciertos defectos metodológicos en relación a los estudios o ensayos (como escaso número de estudios, insuficiente duración o insuficiente tamaño muestral o seguimiento inadecuado). En ambos tipos de evidencia la asociación debe ser biológicamente plausible.

b) Para caries dental.

c) Incluye alimentos cocinados o crudos como arroz, patatas o pan. Se excluyen los pasteles, bizcochos, galletas y pastas, dulces y *snacks* con azúcar añadido.

d) Basado en el aporte de la fruta y la verdura de polisacáridos no amiláceos (fibra).

e) Para cáncer de la cavidad oral, esófago, estómago y colorectal.

f) Para la erosión dental.

Fuente: WHO Technical Report Series 916. El texto completo se puede consultar en: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/who_fao_expert_report.pdf

ejemplo, ciertos productos manufacturados pueden tener un bajo IG pero no ser saludable su consumo continuado por contener cantidades elevadas de fructosa o de grasas saturadas o “trans”, por lo que este concepto no puede ser considerado aisladamente si no en el contexto de los patrones de ingesta saludables.

Para la FAO³, emplear el IG sería especialmente apropiado en la población para la elección de alimentos, cuando se comparan alimen-

tos con contenidos similares de CH. Por ejemplo, panes con bajo IG serían preferibles a otros con alto IG resultando en un descenso de la CG de la dieta. Además, cobra mayor importancia también en aquellos patrones dietéticos en los que el porcentaje de CH es mayor.

Si nos centramos en el consumo de alimentos ricos en CH aisladamente, existe una relación probable entre el mayor consumo de cereales y derivados integrales y un descenso del riesgo de

desarrollar enfermedad cardiovascular, hipertensión y de diabetes *mellitus* tipo 2. Además, claramente disminuyen la concentración de colesterol total y LDL.

Además, estudios epidemiológicos transversales (caso-control) han apuntado una relación entre el consumo de fruta y vegetales y la prevención del cáncer de colon, aunque los resultados no son plenamente consistentes. Sin embargo, como se comentó en la introducción, en nutrición humana es difícil separar los efectos producidos sobre la promoción o prevención de enfermedades crónicas por ciertos nutrientes (como por ejemplo, el consumo de fibra dietética) de la de los alimentos que los contienen de forma preferente (como las frutas y verduras), pero que también aportan otros macro y micronutrientes de interés nutricional.

Valorados en su conjunto, parece que el consumo de frutas y verduras (alimentos de baja densidad calórica –procedente de CH– que aportan fibra, vitaminas, minerales y otros componentes de interés nutricional como antioxidantes) disminuye el riesgo de desarrollar obesidad y enfermedad cardiovascular y, probablemente, de cáncer colorectal, cavidad oral, estómago y esófago. Por ello, muchos organismos incluyen en sus objetivos nutricionales para la población (Tabla III) el consumo de este tipo de alimentos como tal. En España, el consumo, en las últimas décadas, de frutas ha presentado una tendencia al alza pero, por el contrario, el de verduras, legumbres y cereales a la baja^{1,3,4}.

PAPEL DE LOS AZÚCARES EN LA SALUD HUMANA

Actualmente existe un importante debate en la literatura sobre el papel de los azúcares añadidos, y especialmente de la fructosa, contenida en los edulcorantes calóricos (sacarosa, jarabe de maíz alto en fructosa –JMAF–, jarabe de maíz, etc), sobre el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como la hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular^{34,35}.

Un aumento en la ingesta de azúcares se asocia a un incremento de la ingesta calórica. No obstante, existen datos contradictorios en la literatura acerca de la relación entre incremento de la ingesta de azúcares y la obesidad. La ausencia

de asociación en muchos estudios podría deberse a un infraregistro de su ingesta en las encuestas dietéticas, especialmente en personas obesas⁵.

Sin embargo, parece existir una asociación más clara entre la elevada ingesta de bebidas azucaradas y la promoción del incremento ponderal y el riesgo de obesidad¹⁵. En Estados Unidos, las bebidas no alcohólicas azucaradas (mal llamadas *soft-drinks*), suponen la principal fuente aislada de azúcares, alcanzando el 15% del aporte calórico total diario. Los adolescentes ingieren una media diaria de 357 kcal procedente de esta fuente. A diferencia de los alimentos que contienen azúcares naturales, estas bebidas aportan pocos nutrientes, no contienen fibra y se asocian con el consumo de otros alimentos no saludables (salados y comida rápida)³⁵.

El riesgo de ser obeso se incrementa de forma proporcional a la ingesta de este tipo de bebidas (especialmente carbonatadas, pero también en forma de zumos y otras bebidas elaboradas industrialmente). Las bebidas con azúcares podrían tener menos poder saciante que una ingesta del mismo contenido calórico pero sólido, al provocar una menor distensión de la cámara gástrica y por presentar un tránsito intestinal más acelerado^{3,35}; sin embargo, la evidencia que soporta esta hipótesis continúa siendo débil³⁶. La fructosa contenida en el JMAF, que es la principal fuente de carbohidratos en estas bebidas, podría favorecer la lipogénesis hepática y el desarrollo de insulin resistencia y en personas susceptibles, diabetes tipo 2 y esteatosis hepática³⁷.

Recientemente, se ha demostrado que existe una predisposición genética a padecer los efectos adversos de las bebidas azucaradas sobre el desarrollo de la obesidad, siendo un ejemplo claro de interacción gen-ambiente. Por otro lado, en estudios de intervención en niños, se ha observado que la sustitución de las bebidas calóricas por otras acalóricas reduce el incremento de peso y la adiposidad en niños con normopeso. También en adolescentes con sobrepeso y obesidad, la sustitución de bebidas por otras acalóricas, en el consumo domiciliario, reduce el peso en el primer año de intervención, pero no en el segundo año de seguimiento³⁶. El consumo de bebidas azucaradas también incrementan muy probablemente el riesgo de diabetes tipo 2¹⁵.

Como contrapunto a estos datos epidemiológicos y de intervención, existen trabajos a corto plazo que no observan los mismos efectos. Por ejemplo, se ha descrito en un metanálisis reciente que la sustitución isocalórica de CH por fructosa en personas con diabetes parece mejorar el control glucémico (reduce la HbA1c en un porcentaje de aproximadamente 0,53%) sin afectar a la glucemia basal o insulina. Sin embargo, la mayoría de los trabajos son de corta duración (menor a tres meses) y la calidad de los ensayos es baja a moderada³⁸. En otro metanálisis, se observó que la sustitución de fructosa en pequeñas cantidades por otros CH (<36 g /día) podría no tener efectos deletéreos sobre el perfil lipídico, el peso, los niveles de ácido úrico o la insulinemia.

No obstante, de nuevo los estudios son de corta duración y con cierta heterogeneidad por lo que se necesitan más estudios a largo plazo³⁹. También, en personas obesas y con sobrepeso, un ensayo de intervención demostró que, a corto plazo (tres meses), los sujetos sometidos a una dieta hipocalórica hipograsa, alta en CH (50%-55% CH con un déficit de 309 kcal) con un 20% del valor calórico total en forma de sacarosa o JMAF, perdieron el mismo peso que los aleatorizados a dietas con un aporte de sacarosa o JMAF menor del 10%. Los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos descendieron ligeramente en todos los grupos y se mantuvieron los de HDL, sin diferencias entre los mismos⁴⁰.

La relación entre el consumo de azúcares libres y el riesgo de caries dental se basa en la multiplicidad de estudios realizados (experimentales, ecológicos, epidemiológicos –transversales y prospectivos– y de intervención), más que en la existencia de uno o varios trabajos con gran poder estadístico. Existe una evidencia clara de esta relación en los trabajos de intervención realizados previamente a la exposición poblacional al flúor (bien mediante la fluoración del agua de bebida o mediante el uso local de productos dentífricos fluorados).

Los trabajos más recientes, también muestran una asociación entre caries y la ingesta de azúcares, pero más débil que en la época en la que la población no estaba expuesta a la fluoración. La ingesta de bebidas azucaradas incluyendo los zumos de frutas podría aumentar el riesgo de desarrollar erosión dental; sin embargo, el con-

sumo de frutas completas, no presenta relación alguna con la caries. La exposición al flúor (sistémica o local) reduce el riesgo de desarrollar caries. Asimismo, es probable que la exposición a chicles sin azúcar, especialmente si contienen xilitol, podría disminuir el riesgo de dicha enfermedad.

La observación más importante surgida de los estudios epidemiológicos recientes es que, cada vez más, las poblaciones se caracterizan por una disminución de la prevalencia de caries en las generaciones jóvenes. Por ello, para mantener un 75% de la población adulta joven libre de caries puede ser suficiente mantener un conjunto de medidas profilácticas personales básicas de hábitos de higiene oral¹.

CARBOHIDRATOS Y NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Introducción

Se estima que entre el 5% y el 8% de las personas hospitalizadas reciben algún tipo de soporte nutricional enteral artificial, para tratar o prevenir la desnutrición, ya sea como suplementos o como dietas completas^{41,42}. Si aplicamos las tasas de prevalencia de diabetes hospitalaria, podemos estimar que entre el 1% y el 2% de las personas hospitalizadas son diabéticas y reciben algún tipo de soporte nutricional enteral. Además, aproximadamente del 2% al 3% de los hospitalizados reciben soporte nutricional parenteral total (NPT). La hiperglucemia asociada o no a la diabetes es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados que reciben nutrición enteral⁴³⁻⁴⁷ y parenteral^{48,49}.

En un estudio del Grupo para el Estudio de la Hiperglucemia en Nutrición Parenteral del Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición⁵⁰, el 49,1% de los pacientes (no críticos) a los que se les prescribió una NPT, tenían algún tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado antes del inicio de la misma (clasificado en función de la glucemia antes del inicio de la NPT y de la hemoglobina glicosilada): diabetes conocida 17,9%, diabetes desconocida 3,8%, hiperglucemia de estrés 12,4%, pacientes con riesgo de diabetes 15%. Durante la infusión de la NPT, el 80% de los pacientes tuvieron al menos una glucemia

capilar por encima de 140 mg/dl y el 51% por encima de 180 mg/dl. En el subgrupo de pacientes sin alteraciones previas del metabolismo hidrocarbonado (n=308), el 73% presentó en algún momento glucemias mayores a 140 y el 32% a 180 mg/dl.

Por otro lado, la prescripción de la nutrición enteral domiciliaria (NED) está aumentando progresivamente⁵¹. Las principales indicaciones para el uso de la NED en España⁵² son las alteraciones neurológicas que impiden la deglución y las neoplasias, que son patologías más frecuentes en edades avanzadas de la vida. Esto implica que la prevalencia de diabetes en los pacientes a los que se les prescribe nutrición enteral domiciliaria sea, también, muy elevada.

La hiperglucemia, en pacientes hospitalizados, se ha relacionado con una susceptibilidad aumentada a las infecciones, así como con otras alteraciones como aumento del estrés oxidativo, aumento de la coagulabilidad, dislipemia... lo que conlleva un incremento secundario de la morbilidad, mortalidad y de los costes generados⁴². Este aumento de las complicaciones y mortalidad se ha observado en diferentes situaciones clínicas (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales, traumatismos, *by-pass* coronario, EPOC, ancianos...)⁵³. Además, la hiperglucemia *per se*, posiblemente de manera independiente a la presencia o no previa de diabetes, parece que podría empeorar el pronóstico de los mismos, aumentando la morbimortalidad (incremento de complicaciones cardiacas, infecciosas, sépticas, fracaso renal, etc.), especialmente si no se asocia a terapia insulínica⁴⁸⁻⁴⁹.

Algunos trabajos sugieren que un control más riguroso de la glucemia en pacientes con y sin diabetes podría mejorar el pronóstico de los mismos^{43,54-56}. Por ello, actualmente, las guías de práctica clínica y los consensos recomiendan mantener en la mayoría de los pacientes tanto críticos como "no críticos" hospitalizados un nivel de glucemia preprandial menor a 140 mg/dl y en cualquier otro momento menor a 180 mg/dl^{49,55-57}.

En pacientes ambulatorios, los objetivos de tratamiento serán similares a los de las guías de práctica clínica habituales⁵⁸⁻⁶⁰. No obstante, hay que tener en cuenta que, tanto en hospitalizados como en ambulatorios, los objetivos pueden variar en función de la situación clínica (siendo

menos exigentes, por ejemplo, en pacientes con pronóstico vital corto o con alto riesgo de hipoglucemias).

En este sentido, el empleo adecuado del soporte nutricional artificial (enteral y parenteral) puede contribuir a alcanzar los objetivos metabólicos propuestos, y secundariamente es posible que mejore el pronóstico de los pacientes. La cantidad y tipo de macronutrientes en las fórmulas de nutrición enteral es un tema de debate actual, siendo muy importante la cantidad y calidad de los carbohidratos de las mismas. En nutrición parenteral, dado que la única fuente disponible de CH son los sueros glucosados, la investigación actual se centra en cómo alcanzar los objetivos nutricionales sin deteriorar el control metabólico.

Las indicaciones del soporte nutricional artificial en las personas con diabetes o hiperglucemia de estrés no difieren de las de las personas sin diabetes. Una vez sentada la indicación y, antes de plantearse elegir una u otra fórmula de nutrición enteral y/o la dosis adecuada de glucosa en NP, es indispensable aportar los requerimientos nutricionales individualizados en función de su situación clínica, composición corporal, edad y sexo; esto implica no aportar excesivas calorías en una población que presenta, con gran frecuencia, obesidad^{49,61,62}.

En todos los pacientes que reciben nutrición artificial y, especialmente los que reciben nutrición parenteral, es necesario contabilizar todos los aportes de glucosa (también los procedentes de sueroterapia) para prevenir los efectos deletéreos de la hiperglucemia⁶³. En general, se aportarán dosis de CH entre 2-4 gramos /kg peso y día (no se debe aportar más de 5 g/kg y día)⁴⁹.

Fórmulas enterales en diabetes/hiperglucemia: papel de los carbohidratos

Las fórmulas comerciales consideradas "estándar" que se emplean en nutrición enteral, poseen un contenido alto en CH (aproximadamente el 50%) y bajo-moderado en lípidos (alrededor del 30%) y algunas no contienen fibra dietética. Estas formulaciones líquidas parecen aumentar la respuesta glucémica e insulinémica en personas sanas o con diabetes *mellitus*, en mayor medida que lo que provocaría una ingesta similar de

nutrientes en forma de comida mixta. Si bien cualquier fórmula enteral puede ser empleada en personas con diabetes, ajustando según se requiera el tratamiento insulínico, en los últimos años se han comercializado fórmulas diseñadas específicamente para personas con diabetes e hiperglucemia de estrés con el objetivo de reducir la respuesta glucémica y, a la vez, mejorar el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular⁴² (Tabla V).

Todas las fórmulas “para diabetes” aportan en su composición, fuentes de hidratos de carbono que presentan índices glucémicos bajos: incorporan almidones no hidrolizados, almidones-resistentes, maltodextrinas modificadas que favorecen una respuesta glucémica más atenuada y/o polioles como el maltitol (Tabla VI).

Al igual que lo comentado para la población general, la adición de fructosa en estas fórmulas es un tema de debate actual. No obstante, la mayoría siguen añadiendo este nutriente en cantidades moderadas-bajas (aproximadamente el 20% del aporte total de CH) debido a su menor índice glucémico⁷, a su mayor poder edulcorante y a que su entrada en la célula es insulínica independiente⁶⁴. Aportes superiores podrían causar o empeorar una hipertrigliceridemia, aumentar las partículas de colesterol LDL densas e incrementar la resistencia insulínica. Recientemente, se han incorporado al mercado formulaciones enterales para diabetes sin fructosa (Tabla VI) con el objetivo de prevenir sus posibles efectos deletéreos⁶⁵.

Asimismo, todas las fórmulas para diabetes añaden fibra, casi siempre con una proporción elevada o exclusiva de fibra fermentable (“soluble”) y/o prebióticos (por ejemplo, fructooligosacáridos) (Tabla VI). Dicha fibra es la que se asocia preferentemente a la mejoría del perfil glucídico y lipídico y a la producción de ácidos grasos de cadena corta en el colon (tras su fermentación); además, podría reducir la absorción de CH debido al retraso del vaciamiento gástrico y al incremento del tránsito intestinal⁶⁵⁻⁷⁰.

La mayoría de fórmulas enterales específicas para diabetes, además, han incrementado el porcentaje de grasas en diferente magnitud (preferentemente monoinsaturadas) en detrimento de los CH. A principios de los años noventa, solo se habían comercializado en España dos “modelos” de fórmulas diseñadas para diabéticos con una

distribución de macronutrientes claramente diferente. Un primer grupo que presentaba una distribución calórica de macronutrientes similar a la de una formulación estándar (CH: 53%-54%; lípidos: 32%-33%), pero a los que se les añadía fibra y, como fuente de CH, fructosa y CH complejos. Un segundo grupo que aporta un elevado contenido en grasas monoinsaturadas (CH: 33%; lípidos: 50%), al que también se le añadía fructosa y fibra en proporciones similares a los anteriores. Además de los dos modelos comentados, en los últimos años se han comercializado nuevas formulaciones; en la actualidad están registrados más de 20 productos diferentes “diseñados para personas con diabetes o hiperglucemia de estrés”.

En general, cuando se ingiere de forma aguda una fórmula con alto contenido en grasas monoinsaturadas, la respuesta glucémica posprandial es menor si se compara con las fórmulas altas en CH (sean para diabéticos o no)^{64-66,68,70,71}. La respuesta depende, fundamentalmente, del contenido total en CH aportados. De hecho, las fórmulas con mayores porcentajes de grasa son las que tienen menores índices glucémicos⁷¹. Conforme se incrementa el contenido en CH de las fórmulas, influyen además otros factores en la respuesta glucémica como la fuente de hidratos de carbono (p. ej., almidón, almidón-resistente, maltodextrinas modificadas, fructosa) o el contenido y tipo de fibra. Por ejemplo, el índice glucémico de los CH que componen una fórmula específica es del 54,8% (comparado con glucosa) frente al 26,9% de la fórmula completa⁶⁵.

De igual forma, la respuesta de dos dietas para diabetes altas en grasas (49%), con contenido parecido en CH (31% vs. 34%), fue diferente en función de la fuente de estos últimos: la fórmula con mezcla de maltodextrinas modificadas de absorción lenta, fructosa, maltitol y FOS tuvo una respuesta glucémica e insulínica menor que la que estaba constituida por maltodextrina de maíz no modificada y fructosa únicamente⁶⁴.

Al comparar las fórmulas con alto contenido en CH “específicas para diabetes” frente a dietas estándar o estándar con fibra, no se han objetivado los mismos efectos beneficiosos sobre la elevación glucémica posprandial. En algunos trabajos, la respuesta fue estadísticamente menor en las fórmulas a las que se les añadía fibra (aunque similar en la específica para diabetes y

TABLA V Porcentaje de macronutrientes en las fórmulas completas diseñadas para diabetes							
	Kcal/ml	CH %	Lípidos %	Proteínas %	Fibra g/1.000 kcal		
Bi1 Diacare (brick 200 mL)	1	46	36	18	15		
Diasip (botellas 200 mL)	1	45	33	18	10		
Diben (bolsa 500 mL)*	1	37	45	18	24		
Diben Estándar (botella 500 mL)	1	40	41.4	18.6	15		
Diben Drink (botellas 200 mL)	1.5	38	42	20	13		
Dietgrif diabetic (botella 500 mL)	1	46	38	16	15		
Glucerna (botella 500 mL)	1	38	46	16	9		
Glucerna 1.2 (botella 500 mL)	1.2	35	45	20	7.5		
Glucerna 1.5 (botella 500 mL/botella 220 mL)	1.5	35	45	20	6		
Glucerna Select (botella 500 mL)	1	31	49	20	14.4		
Glucerna SR (botella 220 mL)	0.97	49	32	19	28		
Glucerna FI (lata 250 mL)	1	33	50	17	14.4		
Novasource Diabet (botella/ flexibag 500 mL)	1	50	32	15	15		
Novasource Diabet Plus (botella 500 mL)	1.23	39	39	20	12		
NutAvant Diabética (envase 250 mL)	0.94	44	38	18	15		
Nutrison Advanced Diason (botellas/packs 500 mL)*	1	45	38	17	15		
Nutrison Advanced Diason Low Energy (pack 1000 mL)*	0.75	45	38	17	15		
Resource diabet (botella 200 mL)	1	45	24	27	20		
Resource DB Crema (tarrina 125 g)**	1.46	40	29	24	33.3		
Diaba (botella 500 mL)	1	40	41	15	17,8		
Diaba HP (botella 500 mL/botella 200 mL)	1	33	40	23	18		

* No saborizadas (solo aptas para nutrición enteral por sonda).

** No financiable por el SNS.

Composición de los hidratos de carbono, fibra, lípidos y proteínas contenidos en las fórmulas diseñadas para diabetes					
TABLA VI	Fórmula	CH	Fibra	Lípidos	Proteínas
	Bi1 Diacare (brick 200 mL)	Maltodextr 100%	FOS y polisacárido de soja Soluble 65%	Aceite cáñola 47% Aceite girasol con alto contenido oleico 47% Aceite de maíz 5% Lecitina soja 1%	Caseinato cálcico 47% Proteína de soja 52% L-carnitina 1%
	Diasip (botellas 200 mL)	Almidón Isomaltulosa Lactosa	Soluble 85%	Monoinsat 58%	Prot soja 50% Prot séricas 50%
	Diben (bolsa 500 mL)	Almidón Fructosa	Dextrina de tapioca y celulosa Soluble 81%	Aceites vegetales (colza y girasol) y de pescado Monoinsat 73%	Proteínas de leche
	Diben Estándar (botella 500 mL)	Almidón Maltodextrina Fructosa	Dextrina de tapioca y celulosa Soluble 74%	Aceites vegetales (girasol, colza) y de pescado Monoinsat 72%	Proteínas de leche Caseinato 92% Suero lácteo 8%
	Diben Drink (botellas 200 mL)	Dextrinomaltosa Almidón modificado Fructosa	Dextrina de tapioca Soluble 96%	Aceites vegetales (colza y girasol), MCT y aceite de pescado Monoinsat 60%	Proteínas de leche (suero lácteo 20% y Caseinato 80%)
	Dietgrif diabetic (botella 500 mL)	Maltodextrinas, almidón, fibra de soja e inulina	Soluble 37% (inulina)	Oliva, girasol, colza Monoinsat 69%	Caseinato cálcico, proteína de soja y lactoalbúmina
	Glucerna (botella 500 mL)	Maltodextr 11% Isomaltulosa 25% Fructosa 20% Glicerina 18% Maltodextr modificada 26%	Soluble 72% (incluido FOS)	Monoinsat 80%	Caseinato sódico y cálcico
	Glucerna 1.2 (botella 500 mL)	Maltodextr 10% Isomaltulosa 26% Fructosa 21% Glicerina 16% Maltodextr modificada 27%	Soluble 72% (incluido FOS)	Monoinsat 65%	Caseinato sódico y cálcico
	Glucerna 1.5 (botella 500 mL /botella 220 mL)	Maltodextr 14% Isomaltulosa 25% Fructosa 20% Glicerina 13% Maltodextr modificada 28%	Soluble 90% (incluido FOS)	Monoinsat 65%	Caseinato sódico y cálcico 80% Prot soja 20%
	Glucerna Select (botella 500 mL)	Maltodextr 26% Fructosa 23% Maltitol 20% Maltodextr modificada 6%	Fibra dietética 1,44 g /100 mL FOS 0.67 g/100 mL	Monoinsat 65%	Caseinato sódico y cálcico 80% Prot soja 20%
	Glucerna SR (botella 220 mL)	Glicerina 42% Maltodextr modificada 36% Fructosa 22%	FOS Soluble 42%	Monoinsat 62%	Caseinato sódico y cálcico 70% Prot soja 30%
	Glucerna FI (lata 250 mL)	Maltodextr 76% Fructosa 24%	Polisacárido de soja	Monoinsat 76%	Caseinato sódico y cálcico

TABLA VI Composición de los hidratos de carbono, fibra, lípidos y proteínas contenidos en las fórmulas diseñadas para diabetes (cont.)

Fórmula	CH	Fibra	Lípidos	Proteínas
Novasource Diabet (botella/flexibag 500 mL)	Almidón 84% Fructosa 16%	100% Goma guar parcialmente hidrolizada (Soluble 100%)	Aceites vegetales Monoinsat 56%	Caseína 100%
Novasource Diabet Plus (botella 500 mL)	Almidón 74% Fructosa 26%	100% Goma guar parcialmente hidrolizada (Soluble 100%)	Aceites vegetales Monoinsat 57%	Caseína 100%
NutAvant Diabética (envase 250 mL)	Almidón de maíz hidrolizado 75% Fructosa 24% Lactosa < 1.5%	Dextrina de trigo 80% Oligofructosa 20% Soluble 100%	MCT 60% Aceite vegetal 37% Lácteos 3% Lácteos 3%	Lactoalbúmina 50% Caseinato sódico 25% Caseinato cálcico 25%
Nutrison Advanced Diason (botella pack 500 mL) y Nutrison Advanced Diason Low Energy (pack 1000 mL)	Fructosa Polisacáridos	Multifibra (6 tipos) Soluble 80%	Vegetal Monoinsat 67%	Proteína de soja 100%
Resource diabet (botella 200 mL)	Almidón 80% Fructosa 20%	Fermentable: 100% Goma guar parcialmente hidrolizada (Soluble 100%)	Aceite vegetales Monoinsat 54%	Caseína 82% Prot séricas 18%
Resource DB Crema (tarrina 125 g)	Almidón 80% Fructosa 20%	Goma guar parcialmente hidrolizada (54%), inulina (46%) (Soluble 100%)	Aceites vegetales Monoinsat 45%	Caseína 92% Prot séricas 8%
Diaba (botella 500 mL) y Diaba HP (botella 500 mL/ botella 200 mL)	Maltodextr de baja dextrosa equivalente Maltodextr resistente tipo IV	Fibra fermentable (inulina, 80%) Fibra no fermentable (celulosa, 20%)	Aceites vegetales Aceite purificado de pescado (con omega-3) - AGS = 11% - HP 10% - AGM = 21% - HP 20% - AGP = 9% - HP 9% Enriquecido en EPA y DHA	Caseinato (50%) Proteína de vegetal (25%) Proteína sérica (25%) enriquecida en glicomacropéptido (GMP)

Maltodextr: maltodextrina; Monoinsat: monoinsaturados; FOS: fructo-oligosacáridos. AGS: ácidos grasos saturados; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico.

la estándar con fibra)⁷³. En otros estudios, la adición de polisacárido de soja a una dieta alta en CH estándar tuvo leves efectos sobre la glucemia posprandial pero sin alcanzar diferencias significativas entre ambas⁷⁴.

Tomando todos los datos en su conjunto, aunque influye especialmente el contenido en CH (y consecuentemente de lípidos), es la suma de todos los componentes de las dietas enterales las que condicionan finalmente la respuesta, incluyendo también la cantidad y la fuente de otros macronutrientes como las proteínas, el tipo y cantidad de fibra y otros factores⁶⁴⁻⁶⁶.

Las dietas específicas para diabetes y hiperglucemia de estrés (especialmente las altas en gra-

sas y bajas o moderadas en hidratos de carbono) en pacientes hospitalizados (de cuidados intensivos o de planta) también reducen los niveles de glucemia y, en ocasiones, los requerimientos insulínicos sin modificar aspectos como la estancia, la morbilidad infecciosa o la mortalidad^{62,75,76}.

En todos los casos, cuando se han empleado dietas con moderado o alto contenido en grasas monoinsaturadas (en detrimento de los CH) tanto de forma aguda como crónica, no se ha empeorado el perfil lipídico (o incluso tienden a mejorarlo, descendiendo los triglicéridos), ni provocado cetosis^{68,70,77,78}. En un solo estudio, se observaron descensos ligeros del cociente colesterol HDL/LDL tras la administración durante tres

meses por sonda de una dieta alta en monoinsaturados (37% de CH) frente a una estándar (52% CH) sin modificación de los triglicéridos⁷⁹.

En pacientes ambulatorios, el empleo de un suplemento diseñado para diabetes alto en grasa comparado con otro hiperproteico con 45 % de CH redujo a medio plazo el control glucémico (HbA1c)⁸⁰.

En pacientes ambulatorios, las dietas para diabetes altas en grasas infundidas por sonda a corto y medio plazo (desde cinco días hasta tres meses) también mejoran el control metabólico (glucemias, HbA1c y necesidades de insulina en algunos casos) comparado con fórmulas estándar (generalmente con fibra) aunque no modifican la morbilidad^{79,81-84}. Además, estas fórmulas podrían disminuir la variabilidad glucémica y las hipoglucemias frente a las estándar, al menos a corto plazo^{79, 84-86}.

Como resumen, cabe destacar que las dietas diseñadas para personas con diabetes e hiperglucemia de estrés (con contenido de bajo a moderado en CH y aumentado de monoinsaturados) son seguras y claramente disminuyen la glucemia posprandial, las necesidades de insulina, y en algunos trabajos la variabilidad glucémica y la HbA1c a medio plazo sin empeorar o incluso mejorando el perfil lipídico. Además han demostrado ampliamente su seguridad. No obstante, no existen datos concluyentes sobre morbimortalidad.

Una limitación para su uso sería los pacientes con gastroparesia, en el caso que se infunda la nutrición enteral a nivel gástrico, ya que podrían empeorar aún más el vaciamiento (por su alto contenido en fibra fermentable y grasa).

Son necesarios trabajos con mayor número de pacientes, con menores tasas de abandonos del protocolo, de mayor duración, aleatorizados y, preferiblemente, doble ciego, en diferentes situaciones clínicas, en las que se valore la eficacia y eficiencia (coste/efectividad) de las fórmulas específicas para diabetes sobre el efecto metabólico y la morbimortalidad para poder ofrecer mejores recomendaciones basadas en la evidencia. De hecho, aunque existen metanálisis que apoyan su uso⁷⁰, las guías recientes de la ASPEN concluyen que no existen datos suficientes como para recomendar el empleo de estas fórmulas en pacientes adultos hospitalizados con hiperglucemia⁵⁷.

Carbohidratos orales en el perioperatorio

Clásicamente se ha recomendado mantener en ayunas a los pacientes previo a la realización de una cirugía programada para asegurar que el estómago está vacío antes de la anestesia y reducir el riesgo de aspiración. No obstante, el ayuno puede depleccionar las reservas de CH y favorecer cambios metabólicos y endocrinológicos (aumento de glucagón y descenso de insulina) con glucogenólisis y proteólisis. La resistencia insulínica que ocurre en el posoperatorio como respuesta metabólica a la agresión podría influir en la recuperación posterior y asociarse a infecciones posoperatorias y otras complicaciones. Además, el ayuno nocturno es incómodo para la mayoría de los pacientes. La ingesta de CH preoperatorios hasta dos horas antes de la cirugía electiva parece que podría mejorar la respuesta metabólica, la insulín resistencia y reducir la estancia hospitalaria sin retrasar el vaciamiento gástrico y mejorando la sensación subjetiva de bienestar. No obstante, la calidad y el grado de evidencia de la mayoría de los estudios publicados es baja, por lo que se necesitan más estudios para generalizar su uso⁸⁷.

Carbohidratos y NPT

Como se explicó inicialmente, la única fuente de CH empleada en la actualidad en NP es la glucosa (en concentraciones de hasta el 70%). Por ello, para prevenir y tratar la hiperglucemia asociada a la NPT, es fundamental realizar un cálculo adecuado de requerimientos de manera que no se administren dosis elevadas de glucosa; además hay que contabilizar todos los aportes (no solo procedentes de la NPT si no incluyendo los sueros glucosados o glucosalinos)⁸⁸⁻⁹¹, ya que la hiperglucemia, la mortalidad y las complicaciones en general, se verían favorecidas por la cantidad de glucosa y calorías totales infundidas^{48,92,93}.

Por otro lado, en pacientes con diabetes o hiperglucemia de estrés en los que esté indicado el soporte con NP, para mantener los objetivos de control metabólico es necesario, con mucha frecuencia, añadir insulino terapia. En una serie de pacientes no críticos con NPT, seguidos por endocrinólogos de las unidades de nutrición en

España, se prescribió insulina en el 71,6% de los casos evaluados; además, recibieron insulina el 58,1% de los pacientes que no tenían ninguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. En este estudio, de todos los pacientes tratados con insulina (n = 433), se utilizó insulina intravenosa en la mitad de los casos, añadida en la bolsa de NPT (35,8%) de forma aislada o combinada con administración subcutánea; o bien, en perfusión intravenosa (8,8 %). La vía subcutánea de forma aislada se empleó en el 55,4 % casos⁹⁴.

El empleo de la insulina dentro de la bolsa de NPT, con ajustes de insulina rápida subcutánea cada 6-8 horas (o ultrarápida cada 4 a 6 h), es una práctica habitual en España y en otros países que permite, en muchos casos, alcanzar un control metabólico razonable de los pacientes^{56,86,88,95,96}. Las dosis medias empleadas en personas con diabetes conocida generalmente alcanzan los 0,7-0,8 UI/kg de peso o las 0,3 UI/gramo de hidrato de carbono infundido^{94,95}; no obstante, un control medio por debajo de 180 mg/dl es difícil alcanzarlo en una proporción elevada de pacientes con diabetes. Por el contrario, en personas con hiperglucemia de estrés, las dosis habituales suponen aproximadamente entre 0,1 y 0,15 UI por gramo de hidratos de carbono infundidos en la NPT y prácticamente la totalidad de los pacientes pueden alcanzar un control metabólico adecuado. Además, con esta pauta el riesgo de hipoglucemia es bajo ya que la perfusión de insulina se suspende también al retirar la NPT.

Existen otros protocolos de manejo de insulina que combinan la insulina dentro de la bolsa y subcutánea (NPH o insulinas de acción prolongada). Cuando no es posible controlar la hiperglucemia, puede ser necesaria la infusión de insulina intravenosa separadamente a la NPT⁵⁶.

ABREVIATURAS

CG: carga glucémica
 CH: carbohidratos
 ECV: enfermedad cardiovascular
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 FAO: Food and Agriculture Organization
 HbA1c: Hemoglobina glicosilada
 HDL: lipoproteínas de alta densidad
 IG: índice glucémico
 IMC: índice de masa corporal

JMAF: jarabe de maíz con alto contenido en fructosa
 LDL: lipoproteínas de baja densidad
 NED: nutrición enteral domiciliaria
 NP: nutrición parenteral
 NPH: Neutral Hagedorn Protamina
 NPT: nutrición parenteral total

BIBLIOGRAFÍA

1. Olveira G, González-Romero S. Nutrición en el adulto. En: Gil Hernández A, editor. Tratado de Nutrición. Madrid: Panamericana; 2010. p. 289-318.
2. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food Nutr Pap. 1998;66:1-140.
3. Mann J, Cummings JH, Englyst HN, Key T, Liu S, Riccardi G, et al. FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. Eur J Clin Nutr. 2007;61(Suppl 1):S132-7.
4. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003; 916:i-viii, 1-149, backcover.
5. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington DC: Food and Nutrition Board. Washington DC: National Academy Press; 2002.
6. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr. 1981;34(3):362-6.
7. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. Am J Clin Nutr. 2002;76(1):5-56.
8. Gil A, Mañas M, Martínez de Victoria E. Ingestas dietéticas de referencia, objetivos nutricionales y guías. En: Gil-Hernández A, editor. Tratado de Nutrición. Madrid: Panamericana; 2010. p. 31-66.
9. Soriguer F, Almaraz MC, García-Almeida JM, Cardona I, Linares F, Morcillo S, et al. Intake and home use of olive oil or mixed oils in relation to healthy lifestyles in a Mediterranean population. Findings from the prospective Pizarra study. Br J Nutr. 2010;103(1):114-22.
10. Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. Carbohydrate intake. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;108: 113-27.
11. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Barcelona: SENC; 2001.
12. James WP. European diet and public health: the continuing challenge. Public Health Nutr. 2001; 4(2A):275-92.
13. National Institutes of Health. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). En: National Heart L, and Blood Institute, editor.: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2004.

14. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114(1):82-96.
15. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(Suppl 1):1-58.
16. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):502-9.
17. Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1025-31; quiz 205. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):668.
18. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk -a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):627-37.
19. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, Lin PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(1):80-9.
20. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-313.
21. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
22. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):147-57.
23. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):23-32.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 Suppl 1:S11-63.
25. Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami HO, Weiderpass E. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e4026.
26. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1991-2002.
27. Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1355-62.
28. Mendez MA, Covas MI, Marrugat J, Vila J, Schröder H. Glycemic load, glycemic index, and body mass index in Spanish adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):316-22.
29. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AF, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2102-13.
30. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2261-7.
31. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr*. 2004;92(3):367-81.
32. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Mitchell S, Sahye-Pudaruth S, Blanco Mejia S, et al. Effect of Legumes as Part of a Low Glycemic Index Diet on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2012;1-8.
33. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(6):1793-801.
34. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(4):899-906.
35. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121(11):1356-64.
36. Caprio S. Calories from soft drinks -do they matter? *N Engl J Med*. 2012;367(15):1462-3.
37. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1322-34.
38. Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1611-20.
39. Sievenpiper JL, Chiavaroli L, de Souza RJ, Mirrahimi A, Cozma AI, Ha V, et al. 'Catalytic' doses of

- fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *Br J Nutr.* 2012;108(3):418-23.
40. Lowndes J, Kawiecki D, Pardo S, Nguyen V, Melanson KJ, Yu Z, et al. The effects of four hypocaloric diets containing different levels of sucrose or high fructose corn syrup on weight loss and related parameters. *Nutr J.* 2012;11:55.
 41. Oliveira G, García L, Carral F, Domenech I, Arençibia T, Manzano MV. Dispensación de los productos dietoterapéuticos mediante dosis unitarias en un Hospital Universitario: efectos sobre el consumo y costes. *Nutr Hosp.* 2000;15 (2):58-63.
 42. Oliveira G, Gonzalo M. Fórmulas de nutrición enteral para personas con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(9):516-24.
 43. Marik PE, Varon J. Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation.* 2007;74(1):191-3.
 44. Marik R, Fackler M, Gabrielson E, Zeiger MA, Sukumar S, Stearns V, et al. DNA methylation-related vitamin D receptor insensitivity in breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(1):44-53.
 45. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Ramirez-Perez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs.* 2001;10(4):482-90.
 46. Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, Peisakh A, Berner Y. Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(3):383-93.
 47. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2009; 32(4):594-6.
 48. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia in Noncritically Ill Inpatients Increases the Risk of In-hospital Mortality (Multicenter Study). *Diabetes Care.* 2012;6 [Epub ahead of print].
 49. Oliveira G, García-Luna P, Pereira J, Rebollo I, García-Almeida J, Serrano P, et al. Recommendations of the GARIN Group for managing non-critically ill patients with diabetes and stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1837-49.
 50. Tapia MJ, Oliveira G. Hiperglycemia and diabetes during total parenteral nutrition in non-critical hospitalised patients in Spain. *Clin Nutr.* 2011;6 (Suppl 1):120.
 51. Oliveira G, Tapia MJ, Colomo N, Muñoz A, Gonzalo M, Soriguer F. Usefulness of the daily defined dose method to estimate trends in the consumption, costs and prevalence of the use of home enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2009;28(3):285-90.
 52. Wanden-Berghe C, Puiggros JC, Calanas A, Cuenda C, Garcia-Luna PP, Rabassa-Soler A, et al. Registro español de Nutrición Enteral Domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp.* 2010;25(6):959-63.
 53. Corathers SD, Falciglia M. The role of hyperglycemia in acute illness: supporting evidence and its limitations. *Nutrition.* 2011;27(3):276-81.
 54. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. [Hospital management of hyperglycemia]. *Med Clin (Barc).* 2009; 132(12):465-75.
 55. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32(6):1119-31.
 56. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosioborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38.
 57. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients With Hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 [Epub ahead of print]
 58. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55(6):1577-96.
 59. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab.* 2011;37(Suppl 3):S27-38.
 60. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care.* 2012; 35(Suppl 1):S11-63.
 61. Oliveira G, Tapia MJ. Requerimientos nutricionales en nutrición artificial y síndrome de realimentación. In: G Oliveira, editor. *Manual de Nutrición Clínica y Dietética.* Madrid: Díaz de Santos; 2007. p. 141-54.
 62. Vaquerizo Alonso C, Grau Carmona T, Juan Díaz M; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE:

- hyperglycemia and diabetes mellitus. *Nutr Hosp.* 2011;26(Suppl 2):46-9.
63. der Voort PH, Feenstra RA, Bakker AJ, Heide L, Boerema EC, van der Horst IC. Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(2):141-5.
 64. Voss AC, Maki KC, Garvey WT, Husted DS, Alish C, Fix B, et al. Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Nutrition*. 2008;24(10):990-7.
 65. García-Rodríguez CE, Mesa MD, Olza J, Buccianti G, Pérez M, Moreno-Torres R, et al. Postprandial glucose, insulin and gastrointestinal hormones in healthy and diabetic subjects fed a fructose-free and resistant starch type IV-enriched enteral formula. *Eur J Nutr*. 2012 [Epub ahead of print]
 66. Crespillo MC, Oliveira G, de Adana MS, Rojo-Martínez G, García-Alemán J, Olvera P, et al. Metabolic effects of an enteral nutrition formula for diabetes: comparison with standard formulas in patients with type 1 diabetes. *Clin Nutr*. 2003;22(5):483-7.
 67. Coulston AM. Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000;3(1):11-5.
 68. Sanz-Paris A, Calvo L, Guallard A, Salazar I, Albero R. High-fat versus high-carbohydrate enteral formulae: effect on blood glucose, C-peptide, and ketones in patients with type 2 diabetes treated with insulin or sulfonylurea. *Nutrition*. 1998;14(11-12):840-5.
 69. Hofman Z, van Drunen JD, de Later C, Kuipers H. The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1553-6.
 70. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2267-79.
 71. Hofman Z, DeVan Drunen J, Kuipers H. The Glycemic Index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3): 412-7.
 72. Wang WQ, Zhang YF, Zhou DJ, Liu ZM, Hong X, Qiu MC, et al. Open-label, randomized, multiple-center, parallel study comparing glycemic responses and safety profiles of Glucerna versus Fresubin in subjects of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2008;33(1):45-52.
 73. Printz H, Recke B, Fehmann HC, Göke B. No apparent benefit of liquid formula diet in NIDDM. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997;105(3):134-9.
 74. Thomas BL, Laine DC, Goetz FC. Glucose and insulin response in diabetic subjects: acute effect of carbohydrate level and the addition of soy polysaccharide in defined-formula diets. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(4):1048-52.
 75. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, Vila J, Fernández M, Ferreres J, et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr*. 2003;22(3):295-305.
 76. Celaya S, Sanz A, Homs C, Luque P, de la Orden P, Civeira E, et al. [Experience with an enteral diet with fiber and a high fat content in ICU patients with glucose intolerance]. *Nutr Hosp*. 1992;7(4): 260-9.
 77. Peters AL, Davidson MB. Effects of various enteral feeding products on postprandial blood glucose response in patients with type I diabetes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992;16(1):69-74.
 78. León-Sanz M, García-Luna PP, Sanz-Paris A, Gómez-Candela C, Casimiro C, Chamorro J, et al. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high monounsaturated fat vs high carbohydrate). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(1):21-9.
 79. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Haslbeck M, Hipper B, et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease-specific enteral formula: stage II of a randomized, controlled multicenter trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(1):37-49.
 80. de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, et al. A randomized clinical trial with two enteral diabetes-specific supplements in patients with diabetes mellitus type 2: metabolic effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(4):261-6.
 81. Craig LD, Nicholson S, SilVerstone FA, Kennedy RD. Use of a reduced-carbohydrate, modified-fat enteral formula for improving metabolic control and clinical outcomes in long-term care residents with type 2 diabetes: results of a pilot trial. *Nutrition*. 1998;14(6):529-34.
 82. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Lerch M, Eriksen J, et al. Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(11):1221-32.
 83. Vaisman N, Lansink M, Rouws CH, van Laere KM, Segal R, Niv E, et al. Tube feeding with a diabetes-specific feed for 12 weeks improves glycaemic control in type 2 diabetes patients. *Clin Nutr*. 2009;28(5):549-55.
 84. Ceriello A, Lansink M, Rouws CH, van Laere KM, Frost GS. Administration of a new diabetes-specific enteral formula results in an improved 24h glucose profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(3):259-66.
 85. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Husted DS, Hegazi RA, et al. A diabetes-specific enteral

- formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(6):419-25.
86. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract.* 2011;17(2):249-60.
 87. Li L, Wang Z, Ying X, Tian J, Sun T, Yi K, et al. Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Today.* 2012;42(7):613-24.
 88. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):93-100.
 89. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28(4):387-400.
 90. Ziegler TR. Nutrition support in critical illness - bridging the evidence gap. *N Engl J Med.* 2011; 365(6):562-4.
 91. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33 (3):277-316.
 92. Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract.* 2011;5(5):450-4.
 93. Dissanaika S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care.* 2007;11(5):R114.
 94. Olveira G, Tapia MJ, Ocon J, Cabrejas C, Ballesteros MD, Vidal A, et al. Treatment of hyperglycemia during total parenteral nutrition in non-critical hospitalized patients in Spain. *Clin Nutr.* 2012; 7 (Suppl 1):32-33.
 95. Valero MA, Alegre E, Gomis P, Moreno JM, Miguez S, León-Sanz M. Clinical management of hyperglycaemic patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 1996;15(1):11-5.
 96. Sanz Paris A, Riobo P, Álvarez D, Albero Gamboa R. Insulinización en el paciente diabético en tratamiento con nutrición enteral y parenteral. *Av Diabetol* 2006;22(3):9.

BALLESTEROS POMAR, MARÍA D

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León.

CALLEJA FERNÁNDEZ, ALICIA

Dietista-nutricionista. Tecnóloga de los alimentos. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León.

VIDAL CASARIEGO, ALFONSO

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León.

Correspondencia: mdballesteros@telefonica.net

Conceptos clave

- ✓ La fibra es la parte comestible de las plantas o carbohidratos análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado humano, pero que sufren una fermentación total o parcial en el intestino grueso.
- ✓ Los diferentes tipos de fibra se clasifican teniendo en cuenta su fermentabilidad: parcialmente fermentables y fermentables.
- ✓ Algunas fibras, especialmente los oligosacáridos y la inulina, tiene un efecto prebiótico que potencia el crecimiento y desarrollo de la flora bacteria deseable.
- ✓ El consumo de fibra puede ayudar a la prevención del desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes.
- ✓ La ingesta de más de 25 g al día de fibra puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.
- ✓ Las fórmulas enterales con fibra son bien toleradas, especialmente cuando se administran en forma de mezclas de fibras.
- ✓ Estas fórmulas tienen efectos clínicos beneficiosos significativos en pacientes con diarrea y una tendencia positiva en los pacientes con estreñimiento.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE FIBRA

A día de hoy la ciencia de la nutrición no podría imaginarse sin incluir el concepto de “fibra”, debido a su relación con diferentes patologías como las enfermedades cardiovasculares y tumorales, pero no fue hasta los años 70 cuando se conocieron sus propiedades¹. Desde los primeros estudios hasta la actualidad, se ha confirmado la relación entre la ingesta de fibra y la prevención y mejora de ciertas enfermedades².

Definición

En la actualidad no existe una definición universal de la fibra. Si se centra en la composición química del compuesto, podría definirse como la sustancia formada por lignina y polisacáridos diferentes al almidón. Si la definición se realiza desde un aspecto biológico, se resumiría como los compuestos vegetales resistentes a la hidrólisis de las enzimas del tracto digestivo del ser humano. En el año 2001, la *American Associa-*

tion of Cereal Chemist Expert Comitee estableció que la fibra es "la parte comestible de las plantas o carbohidratos análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado humano pero que sufren una fermentación total o parcial en el intestino grueso. Esto incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias vegetales asociadas"³.

Generalidades

Como se indica en las diferentes definiciones, la fibra se encuentra exclusivamente en los alimentos de origen vegetal. En la actualidad, la industria alimentaria, en su afán de mejora e innovación de los alimentos, ha enriquecido alimentos lácteos (leches, yogures) o cárnicos (hamburguesas, salchichas) con vegetales que aportan fibra al alimento de origen animal que de forma natural no lo presentaría. El contenido en fibra de los alimentos de origen vegetal es variable, pudiendo agruparse en aquellos con alto contenido en fibra (> 2 g/100 g de alimento) o bajo (< 2 g/100 g de alimento) (Tabla I). Cabe destacar que algunos alimentos ricos en fibra, como por ejemplo los cereales integrales, contienen cantidades variables de ácido fítico, compuesto que se caracteriza por disminuir la biodisponibilidad de ciertos minerales (calcio, hierro, etc.).

La principal acción de la fibra en el organismo es la fermentación en el colon. Este proceso cumple dos funciones: mantener un adecuado estado de las células epiteliales del colon

y mantener y desarrollar la flora bacteriana intestinal. Existen dos tipos de fermentación en el colon: sacarolítica y proteolítica: La primera se produce tras la oxidación de la glucosa a partir de la vía glucolítica de Embden-Meyerhof, produciendo la metabolización del piruvato a ácidos grasos de cadena corta: acético, propiónico y butírico. Estos ácidos grasos serán mayoritariamente empleados por el colonocito para su sustento energético, y en este proceso se producirá la absorción de agua y sodio (fundamental para el colon ascendente) y se potenciará la absorción de cationes divalentes, así como la disminución del pH intraluminal. La fermentación proteolítica origina compuestos nitrogenados (aminas, amonio, compuestos fenólicos) relacionados con algunos procesos de toxicidad para el individuo⁴. El proceso de fermentación de la fibra origina en torno a 2 kcal/g, dependiendo del grado de fermentabilidad del compuesto.

Tipos de fibra

Existen diferentes formas de clasificar la fibra, pero en este capítulo serán clasificadas según su capacidad de fermentación: fibras parcialmente fermentables o insolubles y fibras fermentables o solubles.

La distribución de los tipos de fibra en los diferentes alimentos no es exclusiva, es decir, que la mayoría de los alimentos vegetales pueden contener ambos tipos de fibra, aunque mayori-

TABLA I Contenido en fibra de los alimentos	
Alto contenido en fibra	Bajo contenido en fibra
<ul style="list-style-type: none"> • Frutas: aceitunas, albaricoques, aguacate, ciruela, frambuesa, fresa, higo, kiwi, limón, manzana, membrillo, mora, naranja, pera, plátano, frutos secos y frutas desecadas. • Cereales: todos los integrales (trigo, arroz, avena, centeno, etc.) • Hortalizas y verduras: alcachofa, apio, brócoli, coles de bruselas, coliflor, hinojo, judías verdes, puerro, pimiento, cebolla, nabo, remolacha, tubérculos y zanahoria. • Legumbres: alubias, garbanzos, lentejas, guisantes y soja. 	<ul style="list-style-type: none"> • Frutas: arándanos, cerezas, mandarina, melocotón, melón, piña, pomelo, sandía y uva. • Cereales: todos los refinados (trigo, arroz, avena, etc.) y sus derivados (pastas, bollería, pan, etc.). • Hortalizas y verduras: acelga, achicoria, berro, champiñón, escarola, espárrago, espinaca, lechuga, berenjena, calabacín, calabaza, pepino, pimiento, tomate.

Modificada de García Peris P., et al., 2007².

tariamente presenten una de ellas. Dentro del grupo de fibras parcialmente fermentables se encuentran: apio, brócoli, col, escarola, lechuga, nabos, rábanos y salvado de trigo. En el de las fermentables destacan: avena y cebada, almendras, avellanas, cebolla, frutas, legumbres y tomate. Y finalmente, aquellos alimentos vegetales que contienen ambos tipos de fibra en cantidades similares son: alubias, arroz blanco, espárragos, maíz, pan blanco, pasta y zanahoria.

Parcialmente fermentables

Se trata de un grupo de fibras compuestos principalmente por celulosa y lignina y algún tipo de hemicelulosas. Durante el proceso de digestión son parcialmente degradadas por la acción de la flora bacteriana del colon pero sin llegar a su total fermentación, lo que provoca que sean eliminadas prácticamente íntegras a través de las heces. Además de su parcial fermentación, se caracterizan por su elevada retención de agua a lo largo del tracto intestinal, lo que origina un aumento de la masa y ablandamiento de las heces y una mayor motilidad intestinal, lo que facilita la evacuación de la masa fecal.

El contenido en ácido fítico que acompaña a estas fibras puede llegar a ser elevado, y puede comprometer la absorción de Zn, Ca y Fe, aunque este efecto suele observarse cuando se produce una ingesta superior a la recomendada².

Fermentables

Este grupo de fibras engloba a un mayor número de compuestos: gomas, mucílagos, pectinas, algún tipo de hemicelulosas, almidones resistentes, inulina y oligosacáridos (fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS)).

La principal característica de las fibras fermentables es su elevada solubilidad en agua y será el aspecto clave para sus funciones en el tracto gastrointestinal (desde la masticación hasta la evacuación de las heces). Cuando estos compuestos alcanzan el colon son rápidamente degradados por las bacterias anaerobias presentes. La eficacia y velocidad del proceso de fermentación dependerá del grado de solubilidad y del tamaño de las partículas, siendo más rápido a mayor solubilidad y menor tamaño².

Funciones de la fibra: tecnológicas y fisiológicas

Tecnológicas

La fibra es empleada en la industria alimentaria habitualmente por sus propiedades funcionales, para la mejora de productos alimenticios y para la diversificación del mercado. Como se comentó anteriormente, es cada día más común encontrar derivados lácteos y cárnicos que contengan fibra. El añadido de este compuesto permite un aumento en la oferta de alimento y un ligero incremento en la ingesta de fibra.

A nivel tecnológico, las fibras solubles son responsables de la viscosidad y la capacidad espesante y gelificante en un alimento. Los polisacáridos insolubles son los responsables de la cohesión, textura y palatabilidad del alimento. La estructura molecular de los polisacáridos hace que modifiquen y controlen la movilidad del agua en los alimentos, lo que originará aspectos claves como la textura. Además, cuando estos se encuentran en disolución, son sustancias crioprotectoras que evitan o controlan la formación de cristales, disminuyendo el punto de congelación y limitando la movilidad de las moléculas de agua responsables de la cristalización, e impide el crecimiento del cristal. Estas propiedades hacen que los polisacáridos sean muy efectivos para mantener las características de los alimentos congelados⁵.

Fisiológicas

Aparato digestivo

La fibra tiene un papel imprescindible a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Si se retrasa el proceso de digestión, desde la ingesta hasta la excreción de las heces, la fibra va a estar involucrada en todos los tramos, teniendo en cuenta sus características físicas y químicas.

La fibra influirá en la velocidad de masticación y de deglución del bolo alimenticio, ya que el alimento con mayor contenido en fibra requerirá un procesado oral más lento. Una vez que el alimento llega al estómago, si el contenido en fibra es elevado provocará un enlentecimiento del vaciado gástrico por una mayor viscosidad del bolo, todo ello originará una mayor saciedad en

el individuo. Esta viscosidad también disminuirá la velocidad en el tránsito en el intestino delgado y aumentará el contenido en agua del quimo. A lo largo del intestino delgado y grueso, este aumento del volumen originará dificultades en la migración de los solutos a la membrana del enterocito, lo que originará una disminución en la absorción de glucosa, lípidos y aminoácidos⁴.

El mayor efecto producido por la fibra está realizado en el colon. En este nivel, diluye el contenido intestinal, aporta el sustrato para la flora bacteriana, capta agua y fija cationes. La fibra parcialmente fermentable tiene la capacidad de retener agua y aumentar la masa fecal, lo que aumenta el peristaltismo, reduce el tiempo de tránsito intestinal, disminuye la presión abdominal y previene y trata el estreñimiento².

El consumo de fibra puede producir flatulencia, distensión y dolor abdominal y meteorismo por el proceso de fermentación. El consumo elevado de fibra parcialmente fermentable y una escasa ingesta hídrica puede producir oclusiones intestinales⁴.

Efecto prebiótico

La fibra puede tener un efecto prebiótico en el tracto intestinal del individuo que la ingiere. El término prebiótico se define como “aquella sustancia de los alimentos no digerible que resulta beneficiosa para el individuo por la estimulación selectiva del crecimiento y desarrollo de una o varias bacterias del colon.” Las características claves de un prebiótico son: resistir la digestión en el intestino delgado, capacidad de hidrolización y fermentación por la flora intestinal, y potenciación selectiva del desarrollo bacteriano colónico. Esta última característica será valorada teniendo en cuenta la capacidad del carbohidrato de estimular la proliferación de bacterias “deseables” (*bifidobacterias* y *lactobacillus*) y controlar las “no deseables” (*E. coli*, *clostridia*, etc.)².

La fermentación de la fibra y el crecimiento de estas bacterias deseables tienen unos efectos positivos en el individuo: aumentar el volumen de las heces, incrementar la actividad metabólica bacteriana que favorece la eliminación de compuestos potencialmente tóxicos (derivados fenólicos, iólicos, etc.) reduciendo sus concentraciones luminales, y mantener la homeostasis

intestinal que promueve la expansión selectiva bacteriana⁶.

No todas las fibras tienen un efecto prebiótico, y no todos los compuestos tienen una misma acción. Las bacterias tienden a la metabolización de carbohidratos de pequeño tamaño (oligosacáridos) respecto a moléculas de mayor tamaño. Los compuestos con un mayor efecto prebiótico son los oligosacáridos, principalmente la inulina, FOS y GOS. Las dos primeras, de origen vegetal, son polímeros de fructosa con un grado de polimerización de 2 a 60 unidades dependiendo de cada tipo de compuesto. Se caracterizan por ser resistentes a la hidrólisis de las enzimas del aparato digestivo y por ser degradadas completamente por las *bifidobacterias* en el colon por la acción de β -oxidasas producidas por estas bacterias, y no por otras patógenas. En el caso de los GOS, obtenidos industrialmente a partir de la lactosa tras una transgalactosilación por una β -galactosidasa, son polímeros de galactosa y lactosa que serán fermentados por las *bifidobacterias* y los *lactobacillus*.

LA FIBRA EN ALIMENTACIÓN NATURAL

Fibra y obesidad

Distintos estudios epidemiológicos han identificado el consumo de fibra en la dieta como un factor protector frente al desarrollo de sobrepeso, además de asociarse a un menor porcentaje de masa grasa corporal y una menor circunferencia de cintura. Los mecanismos por los que la fibra puede contribuir al control del peso corporal son variados, e incluyen la reducción de la densidad energética de los alimentos (la cantidad de calorías que se obtienen de un alimento por cada unidad de peso del mismo); incrementar el tiempo dedicado a la masticación del alimento, lo que puede contribuir a la saciedad y a reducir el tamaño de la porción ingerida; la ralentización del tránsito de los alimentos por el intestino gracias a la acción de las fibras más solubles y viscosas, lo que puede contribuir a prolongar la sensación de saciedad; por último, la producción de ácidos grasos de cadena corta por fermentación de la fibra en colon, puede favorecer la sensación de saciedad. El incremento de la saciedad inducido por la fibra se puede acompañar de una reducción de la ingesta caló-

rica a corto y largo plazo, que se puede traducir a su vez en pérdida de peso⁷.

Los resultados de los estudios de intervención no son homogéneos, como tampoco lo han sido las intervenciones evaluadas. Así, aumentar el consumo de fruta, verdura, legumbre y cereales integrales, se ha relacionado en ensayos clínicos con reducciones significativas de peso. Estos efectos podrían no relacionarse únicamente con el consumo de fibra *per se*, sino que podrían estar relacionados otros factores como la densidad calórica o el índice glucémico⁸.

La reducción del índice glucémico mediante la inclusión de alimentos integrales y legumbres, no ha demostrado de modo consistente presentar ventajas respecto a dietas isocalóricas con mayor índice glucémico sobre el peso corporal, pero sí podría asociarse favorablemente a la reducción de la circunferencia de cintura y del porcentaje de grasa corporal^{9,10}. Reducir el índice glucémico mediante la inclusión de alimentos ricos en fibra, se asocia a una mayor saciedad que una dieta con menor índice glucémico o una dieta hiperproteica, y a un menor picoteo. La dieta con mayor índice glucémico, además, se ha relacionado con una mayor avidez por el picoteo de *snacks* y alimentos dulces^{11,12}.

Fibra y diabetes

Distintos estudios poblacionales han detectado diferentes factores dietéticos implicados en el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2, como un mayor consumo de energía y grasa saturada. El consumo de fibra, especialmente proveniente de cereales integrales, sería un factor protector frente al desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado¹³. Los consumidores habituales de cereales integrales (3-5 raciones/día) tienen un riesgo menor de desarrollar diabetes tipo 2 (RR 0,74; IC 95% 0,69 a 0,80) y menos riesgo cardiovascular, producto de reducciones significativas de glucosa, colesterol total y LDL-colesterol¹⁴.

Los mecanismos implicados, de nuevo, son diversos. Por un lado, las dietas enriquecidas en fibra se asocian a reducciones de la resistencia a la insulina, probablemente mediada por los ácidos grasos de cadena corta producidos en el proceso de fermentación¹⁵. Por otro, el aporte de alimentos integrales puede producir el

aumento de la concentración plasmática de GLP-1, que parece estar mediado por el butirato producido por la fermentación de la fibra en colon¹⁶. En animales se ha observado que tanto la fibra como el butirato estimulan la producción de proglucagón, la prohormona del GLP-1, además del efecto trófico que pueden tener los ácidos grasos de cadena corta sobre las células L. Finalmente, el consumo de fibra puede ralentizar la digestión y absorción de los hidratos de carbono.

Dos metanálisis diferentes describen que el consumo de fibras de distinto origen (cereales, legumbres) se asocia a reducciones significativas de la glucemia, de la insulinemia y de la hemoglobina glicosilada^{17,18}. Los estudios describen un efecto modesto sobre este último parámetro, que podrían estar influidos por la corta duración de los estudios incluidos y por el efecto predominante sobre la glucemia posprandial de este tipo de intervención¹⁹. El consumo de fibra en personas con diabetes, además, se ha relacionado con reducciones de la mortalidad por cualquier causa (HR 0,82; IC 95% 0,75 a 0,91) y por enfermedad cardiovascular (HR 0,76; IC 95% 0,64 a 0,89), después de ajustar por otros nutrientes o el peso corporal²⁰.

Fibra y dislipemia

La fibra puede intervenir sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos por distintas vías. Las fibras solubles pueden dificultar la reabsorción de ácidos biliares en el intestino; el incremento de la producción de estas sustancias conlleva la utilización de colesterol hepático y circulante. Además, el consumo de fibra puede limitar la absorción intestinal de colesterol. Finalmente, el propionato producido por la fermentación colónica de la fibra puede contribuir a reducir la síntesis hepática de colesterol.

Un metanálisis de 10 estudios ha evaluado la eficacia del consumo de un alimento rico en fibra como la legumbre sobre los factores de riesgo cardiovascular. El consumo de legumbres se asoció a reducciones significativas del colesterol total (-11,76 mg/dl; IC 95% -16,06 a -7,47) y de LDL-colesterol (-7,98 mg/dl; IC 95% -11,41 a -4,54), sin que se evidenciaran efectos significativos sobre HDL o triglicéridos al agregar los datos²¹. Además de la fibra, otras sustancias,

como los fitosteroles, podrían contribuir a este efecto. Sin embargo, la sustitución de grasa monoinsaturada por alimentos ricos en hidratos de carbono y fibra, puede tener como efecto no deseado la reducción en las concentraciones de HDL-colesterol²².

Fibra y cáncer colorrectal

El estudio *European Prospective Investigation in Cancer* (EPIC), que incluyó una muestra de más de 500.000 personas provenientes de distintos países europeos, demostró una reducción del 40% del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal cuando había un consumo elevado de fibra²³. Estos resultados han sido confirmados por estudios posteriores, pero no han sido unánimes. Diversos factores como el modo de evaluar la ingesta de fibra, la cantidad y la fuente de fibra ingerida, el tipo de diseño del estudio, y el efecto confundidor de otros alimentos (p. ej., carne roja) y nutrientes (p. ej., ácido fólico) pueden influir en los resultados encontrados²⁴. Las personas que consumen más de 24 g al día de fibra tendrían hasta un 30% menos de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal respecto a aquellos consumiendo 10 g al día; y cada incremento de 10 g en el consumo de fibra, reduciría ese riesgo en torno a un 10%^{25,26}. Un efecto protector similar ha sido observado para el desarrollo de adenomas de colon²⁷.

La fibra puede jugar un papel protector frente a la carcinogénesis colónica al reducir el tiempo de tránsito intestinal y diluir el contenido intestinal, lo que conjuntamente implica una menor exposición de la mucosa a sustancias carcinogénicas y mutágenas. Por otro lado, y como ya se ha comentado, la fibra altera el metabolismo de los ácidos biliares. Por último, el butirato producido por fermentación de la fibra, además de

servir de nutriente al colonocito, tiene la capacidad de detener el ciclo celular y favorecer la apoptosis después de la exposición a un genotóxico.

Fibra y otras enfermedades digestivas

Existe cierta evidencia de que los suplementos de fibra, especialmente de tipo soluble, pueden mejorar el número de deposiciones, la consistencia de las heces y los síntomas en personas que padecen estreñimiento²⁸. Incrementar el consumo de fibra mediante la introducción de cereales integrales, pan integral o fruta puede, junto a un adecuado consumo de agua, mejorar el estreñimiento y reducir el uso de laxantes.

Datos provenientes del estudio EPIC han relacionado el consumo de fibra con el desarrollo de enfermedad diverticular, de modo que las personas que consumen más de 25 gramos al día tendrían un riesgo menor de desarrollar esta enfermedad en comparación con individuos que consumen menos de 10 g/día (RR 0,66; IC 95% 0,50 a 0,86). Esto podría deberse al aumento de la velocidad del tránsito intestinal, que favorecería la menor consistencia de las heces por menor tiempo de absorción de agua, y al aumento del número de deposiciones; conjuntamente esto daría lugar a una menor presión intraluminal y, por tanto, a la producción de divertículos²⁹.

Recomendaciones sobre el consumo de fibra en la dieta

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria recomienda el consumo de al menos 25 g de fibra al día³⁰, que se obtendrían por el consumo alimentos como, fruta, verduras, hortalizas, harinas y cereales integrales y legumbres (Tabla II).

TABLA II Consumo recomendado de las principales fuentes de fibra

Alimento	Frecuencia de consumo	Tamaño de la ración
Cereales integrales (incluye pan, pasta, arroz, etc.)	4-6 raciones/día	40-60 g de pan 60-80 g pasta o arroz
Verduras y hortalizas	≥ 2 raciones/día	150-200 g
Frutas	≥ 3 raciones/día	120-200 g
Legumbres	2-4 raciones/semana	60-80 g

LA FIBRA EN NUTRICIÓN ENTERAL

Las primeras formulas de nutrición enteral comercializadas no contenían fibra en su composición, debido a sus efectos sobre el aumento de la viscosidad y sedimentación de la fórmula. Actualmente, las dificultades técnicas que podrían suponer estas características se han superado con el empleo de mejores sistemas de administración, y existen fórmulas con fibra que tratan de aportar a la nutrición enteral algunos de los beneficios comentados de la fibra en la dieta oral.

Razones para administrar fibra en nutrición enteral

La administración de nutrición enteral se ha asociado en ocasiones a complicaciones gastrointestinales, y la falta de fibra en las fórmulas se ha reconocido como un factor favorecedor de dichas complicaciones³¹. Los efectos deseables con la administración de fibra en las fórmulas enterales difieren según el contexto clínico. En un contexto hospitalario agudo, es frecuente la aparición de diarrea asociada a nutrición enteral³² y el propósito de la introducción de fibra sería reducir su aparición. Por otro lado, en pacientes con nutrición enteral a largo plazo, el estreñimiento puede ser la complicación gastrointestinal más frecuente, por lo que sería beneficioso el empleo de fibra si pudiese reducir su incidencia³³.

La fibra puede acelerar el tiempo de tránsito gastrointestinal, aumentar la masa fecal y reducir el estreñimiento. Además, mejora la función de la barrera intestinal, lo que evita la translocación bacteriana, incrementa la regeneración del epitelio intestinal y tiene efectos sobre la absorción intestinal de fluidos y electrolitos^{31,34,35}. Whelan *et al.* han demostrado que la administración de fórmulas estándar sin fibra conlleva alteraciones perjudiciales en la microbiota intestinal y en ácidos grasos de cadena corta que pueden prevenirse con el empleo de fórmulas con fibra y FOS³⁶. Las razones clínicas más importantes para adicionar fibra a la nutrición enteral se reflejan en la *tabla III*.

Fibra y diarrea en nutrición enteral

Los primeros datos sobre el efecto de la fibra sobre la diarrea en nutrición enteral se remontan a finales de los años 80, cuando Zimmaro *et al.*³⁷ demostraron en voluntarios sanos que la administración de nutrición enteral sin fibra, incrementaba la frecuencia de heces líquidas, siendo este aumento reversible por la adición de pectina a la fórmula.

Este efecto protector se ha atribuido a la fibra fermentable ya que parece ser debido a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) resultantes del metabolismo de la fibra por las bacterias intestinales³⁸. Los AGCC son los principales

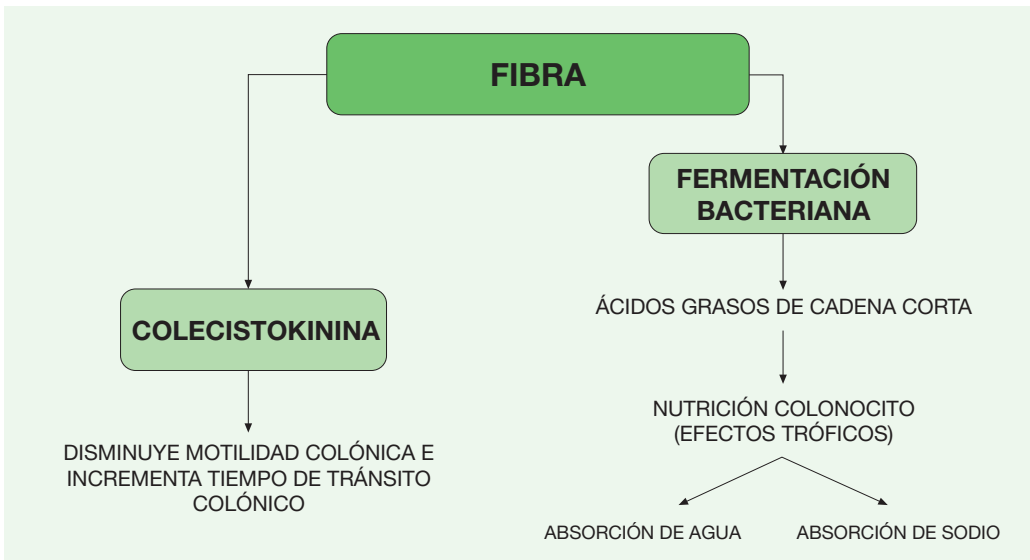


Figura 1. Mecanismos de la mejoría de la diarrea.

TABLA III

Razones clínicas para el empleo de fórmulas enterales con fibra (modificado de Cabré³⁸)

1. Para mejorar la tolerancia gastrointestinal en nutrición enteral a corto plazo
 - a) Evitando diarrea
 - b) Preservando la función gastrointestinal
2. Para evitar el estreñimiento en nutrición enteral a largo plazo
3. Para mejorar el control glucémico en pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa

aniones luminales en el colon y aumentan la absorción de sodio (y por tanto de agua) ya que su absorción en el colon proximal está ligada a la actividad del sistema de intercambio Na^+-H^+ . El gradiente de concentración de AGCC en el epitelio colónico es fundamental para estimular la absorción de sodio y agua. Más aún, los AGCC inducen y regulan el gen de la isoforma 3 del transportador Na^+-H^+ . Estos AGCC han demostrado ser beneficios para revertir la secreción intestinal inducida por toxinas en el cólera y otras diarreas³⁹. La mayor parte de ensayos clínicos que han demostrado beneficios en diarrea se han llevado a cabo por tanto, con fibras fermentables, en concreto con goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG)⁴⁰. En la **figura 1** se recogen los posibles mecanismos en la mejoría de la diarrea por la fibra.

Fibra y función gastrointestinal

Los AGCC en íleon y colon, a través de un mecanismo humoral que parece implicar al polipéptido YY, modifican la motilidad del tracto gastrointestinal superior induciendo relajación del estómago proximal y esfínter esofágico inferior⁴¹. Este efecto podría facilitar el desarrollo de reflujo gastroesofágico, regurgitación y aspiración de forma teórica, aunque no se ha descrito en la práctica clínica³⁸. En voluntarios sanos, al contrario, las dietas con fibra fermentable no solo no aumentaron, sino que disminuyeron el número de episodios de reflujo, aunque cuando ocurrieron fueron de mayor duración⁴².

Por otra parte, los AGCC tienen propiedades relevantes para la estructura y función intestinal³ (**Tabla IV**), y, por tanto, pueden contribuir a una mejor tolerancia de la nutrición enteral.

Fibra y estreñimiento en nutrición enteral

El efecto aumentador de masa fecal de la fibra depende de su capacidad para generar residuo, para captar agua y para aumentar la peristalsis, y es máxima por tanto para las fibras no fermentables. Las fibras no fermentables además incrementan el peso de las heces aumentando la biomasa. El mantenimiento de un ritmo intestinal regular ha sido uno de los objetivos para añadir fibra a las fórmulas de nutrición enteral, especialmente para pacientes que la requieren a largo plazo. Puesto que no es posible añadir lignina o celulosa por problemas de solubilidad y viscosidad de la fórmula, se han empleado otras fibras no fermentables como polisacáridos de soja y también fibras fermentables³⁸.

Fibra y control glucémico en nutrición enteral

Una alta ingesta de fibra, especialmente fermentable, se ha asociado a una mejoría en el control glucémico, menor hiperinsulinemia y mejor perfil lipídico en pacientes con diabetes. Por ello, la suplementación con fibra se ha incluido en el diseño de fórmulas específicas para diabetes. La fibra dietética puede reducir la respuesta glucémica posprandial por diversos mecanismos, como el retraso en vaciamiento gástrico, menor difusión de glucosa a través de la capa acuosa de la mucosa intestinal, modulación de secreción de hormonas gastrointestinales y producción de sustratos energéticos alternativos como los AGCC. Las fibras más viscosas, con potenciales mejores efectos en el control glucémico, son difíciles de incorporar en las fórmulas enterales ya que pueden obstruir las sondas con facilidad. La PHGG se ha utilizado en fórmulas específicas,

TABLA IV

Propiedades de los AGCC en la estructura y función intestinal (modificado de Green⁴³)

- ✓ Provisión de nutrición para las células de la mucosa colónica (butirato)
- ✓ Regulación de la proliferación y diferenciación epitelial de mucosa colónica
- ✓ Aumento del flujo sanguíneo en colon
- ✓ Reducción en pH y consiguientes efectos en el balance de la microbiota
- ✓ Estímulo de secreciones pancreáticas y otras hormonas gastrointestinales
- ✓ Promueven absorción de sodio y agua en colon
- ✓ Estímulo sistema nervioso autónomo
- ✓ Influencia en motilidad intestinal
- ✓ Efectos inmunomoduladores en epitelio colónico
- ✓ Mantienen la integridad de la mucosa y mejoran la barrera intestinal, reduciendo la translocación bacteriana

pero debe tenerse en cuenta que la hidrólisis parcial de la goma guar conlleva la práctica desaparición de sus propiedades de viscosidad, por lo que reduciría también su posible papel en el control glucémico.

Se han publicado escasos estudios sobre fibra y control glucémico en nutrición enteral. Un estudio español que comparó una dieta específica para diabetes con una estándar y con la misma estándar suplementada con una mezcla de fibras en diabéticos tipo 1 demostró mejor respuesta glucémica posprandial con la dieta específica pero no diferencias en relación con la suplementación con fibra entre las dos dietas estándar⁴⁴. En otro estudio en voluntarios, la adición de 2,3 g de fibra/100 mL no tuvo influencia en la elevación de glucemia posprandial⁴⁵.

Prebióticos en nutrición enteral

La incorporación de prebióticos (inulina, oligofruktosa y fructooligosacáridos) a las fórmulas de nutrición enteral ha demostrado aumentar la cantidad de *bifidobacterias* en individuos sanos, pero no está claro si también lo hacen en pacientes con nutrición enteral⁴⁰. En nutrición enteral a largo plazo, un estudio piloto en 10 pacientes demostró una reducción en *bifidobacterias* con una fórmula estándar que no se produjo con una fórmula con FOS y fibra⁴⁶. No hay estudios que valoren el crecimiento de *bifidobacterias* en pacientes con enfermedad aguda y nutrición enteral.

Evidencia clínica de las fórmulas enterales con fibra

En los últimos años, tres revisiones sistemáticas han evaluado el empleo de fibra en nutrición enteral. La primera fue realizada por Del Olmo *et al.*⁴⁷ y publicada en nuestro país en 2004, y concluyó que la adición de fibra fermentable a las fórmulas de NE tiende a disminuir la incidencia de diarrea en pacientes críticos y posquirúrgicos (OR = 0,66; IC 95% 0,46-0,95; p = 0,19) mientras que el empleo de fibra insoluble parece aumentar la frecuencia de deposiciones y disminuir la necesidad de laxantes en pacientes inmovilizados con NE a largo plazo, aunque la agregación estadística de los resultados no fue posible por la falta de datos numéricos. En personas con función gastrointestinal normal la frecuencia de las deposiciones fue similar usando fórmulas con y sin fibra.

La segunda, realizada por Yang *et al.* y publicada en 2005⁴⁸, solo incluyó siete ensayos prospectivos aleatorizados con un total de 400 pacientes y no encontró una reducción significativa en la aparición de diarrea en el grupo global, aunque sí se asocio a menor diarrea en el subgrupo de pacientes no críticos (OR 0,33; IC 95% 0,13-0,87, p = 0,03) y a una menor estancia hospitalaria (-2,85 días, IC 95% -3,76 a -1,93, p<0,00001).

Por último, Elia *et al.*³¹ publicaron en 2008 una nueva revisión sistemática y metanálisis sobre el tema incluyendo 51 estudios, de los cuales 43 fueron prospectivos aleatorizados. La incidencia de diarrea se redujo con la administración de fibra (OR 0,68; IC 95% 0,48-0,96; p = 0,03) y también se observó

una tendencia no significativa a un menor número de días con diarrea (OR 0,61; IC 95% 0,33-1,11; $p = 0,11$). Se observó una importante heterogeneidad en los estudios llevados a cabo en pacientes críticos. De este modo, los efectos de la fibra fueron mucho más relevantes en los siete estudios realizados en pacientes no críticos (OR 0,42; IC 95% 0,25-0,72; $p = 0,001$), mientras que el beneficio fue menor en los 6 ensayos con pacientes críticos (OR 0,98; IC 95% 0,62-1,56, $p = 0,93$). Un análisis de meta regresión evidenció que la reducción en diarrea se relacionaba con la incidencia de diarrea en el grupo que recibía dieta sin fibra, de modo que los efectos beneficiosos se producían especialmente en el contexto de una alta incidencia de diarrea.

Los estudios analizados emplearon variables cantidades de fibra. Solo en seis de ellos se informó de la cantidad empleada, que varió entre 14 y 34,9 g/día. Sin embargo, no se observó diferencia significativa según la cantidad de fibra ni en la incidencia de diarrea ni en datos de molestias gastrointestinales.

Respecto al estreñimiento, el metanálisis realizado por Elia *et al.* incluyó siete estudios aleatorizados: dos en pacientes críticos, tres en quirúrgicos y dos en médicos. Se observó una tendencia no significativa de la fibra a reducir el porcentaje de pacientes con estreñimiento (OR 0,57; IC 95% 0,30-1,10; $p = 0,09$), aunque los diversos criterios para diagnosticar estreñimiento dificultan poder sacar conclusiones definitivas. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la fibra redujo significativamente la frecuencia de deposiciones si estaba aumentada y la aumentó si era baja, revelando un efecto modulador significativo de la fibra. Por otro lado, la administración de fibra, especialmente no soluble, produjo un aumento en volumen fecal debido a su propia masa, pero también a las propiedades de retención de agua y al aumento de la biomasa bacteriana resultante de la fermentación.

Recomendaciones actuales para el empleo de fibra en nutrición enteral

La recomendación actual de ingesta de fibra (DRI) es de 14 g por 1.000 Kcal en adultos⁴⁹. Este valor se basa en la protección cardiovascular observada en estudios epidemiológicos. Sin embargo, en nutrición enteral no está clara ni la cantidad ni el tipo de fibras más recomendable. En la [tabla V](#) se recogen las recomendaciones del Panel de Consenso sobre fibra de

2004⁵⁰, la Sociedad Europea de Nutrición (ESPEN)⁵¹ y la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) junto con la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM)⁵².

Riesgos potenciales y contraindicaciones del empleo de fibra en nutrición enteral

La viscosidad de las fórmulas de nutrición enteral está enormemente influenciada por la cantidad y el tipo de fibra que contienen. Por ello, las fórmulas con fibra pueden producir obstrucciones de las sondas y dificultad en su administración por gravedad en relación con la viscosidad que poseen⁵³.

Clásicamente, se ha asociado una mayor ingesta de fibra a una disminución de la biodisponibilidad de algunos micronutrientes, pero actualmente se considera que es algo que solo ocurre con alta ingesta de fibra y fitatos, que no es el caso del contenido en fibra de las fórmulas enterales.

Las contraindicaciones para añadir fibra a la nutrición enteral serían aquellas situaciones clínicas en las que existan estenosis intestinales o colónicas importantes (p. ej., en enfermedad inflamatoria intestinal), fístulas o gastroparesia. Las recomendaciones de la ASPEN resaltan que debe evitarse la fibra insoluble en pacientes críticos por el riesgo de obstrucción intestinal, aunque la evidencia para apoyar esta recomendación es débil. Existe también preocupación por el posible aumento del riesgo de isquemia intestinal con el empleo de fibra en pacientes críticos hemodinámicamente inestables o con alto riesgo de isquemia⁵².

Fórmulas enterales comerciales con fibra

Las fórmulas de nutrición enteral se suplementan con fibras de variados orígenes, bien solas o en combinación. En alimentación oral, no existe una recomendación específica sobre los distintos tipos de fibra, aunque se considera adecuada una proporción de fibra soluble de aproximadamente 30%³⁴. Aún es más difícil hacer recomendaciones para las fórmulas enterales. En el metanálisis de Elia³¹, los estudios recogidos emplearon fundamentalmente polisacáridos de soja, seguidos de una mezcla de seis tipos de fibra (MF6: fructoligosacárido, inulina, goma arábica/acacia, polisa-

TABLA V Recomendaciones para el uso de fibra en nutrición enteral (modificado de Klosterbuer <i>et al.</i> ³⁴)	
Fuente	Recomendación
Panel de consenso 2004 ⁵⁰	<ul style="list-style-type: none"> • La suplementación con PHGG es efectiva para prevenir la diarrea asociada a nutrición enteral en pacientes posquirúrgicos y críticos (Recomendación A) • Las fibras fermentables y viscosas (p.ej., avena, glucano) son efectivos en el control glucémico, pero los datos disponibles hacen difícil valorar la contribución de las fibras al mejor control glucémico de las fórmulas específicas para diabetes (No recomendación) • Los estudios a corto plazo han demostrado que los polisacáridos de soja solos o combinados con fibra de avena aumentan el peso y frecuencia fecal. Solo un estudio piloto ha demostrado un efecto beneficioso de añadir polisacáridos de soja para el control de ritmo intestinal en pacientes en nutrición enteral a largo plazo (Recomendación C)
ESPEN ⁵¹	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda una ingesta de fibra de 15-30 g al día para pacientes en nutrición enteral • En pacientes no críticos o con nutrición a largo plazo, la mejor recomendación es una combinación de fibras formadoras de masa y fermentables • La fibra dietética puede contribuir a la normalización de función intestinal en pacientes ancianos • En enfermedad aguda, la fibra fermentable es eficaz para reducir la diarrea en pacientes posquirúrgicos y críticos (goma guar y pectina son superiores a polisacáridos de soja)
ASPEN y SCCM ⁵²	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden emplearse fórmulas con fibra soluble en presencia de diarrea (Grado E) • La fibra soluble puede ser beneficiosa para los pacientes críticos hemodinámicamente estables que reciben nutrición enteral y desarrollan diarrea. Debería evitarse la fibra insoluble en todos los pacientes críticos. Ambos tipos de fibras, solubles e insolubles, deberían evitarse en pacientes con alto riesgo de isquemia intestinal o dismotilidad severa (Grado C)

TABLA VI Combinaciones de fibras en nutrición enteral	
Nombre	Combinación de fibras
FOS+ celulosa	80% fermentable, 20 % no fermentable
MF6	Fermentable (fructoligosacáridos, inulina, goma arábica/acacia) +No fermentable (polisacáridos de soja, almidón resistente y alfa-celulosa)
Prebio1	100% fermentable, 70:30 FOS + inulin
FOS+guisante	50% fermentable + 50% no fermentable
GARFIBE+FOS	GARFIBE (fibra de avena, soja, goma arábica y carboximetilcelulosa, 75% insoluble, 25% soluble) + FOS

cáridos de soja, almidón resistente y alfa-celulosa) en 16% de los estudios. En 65% de los estudios se empleó una sola fuente de fibra, en 8% una mezcla de dos tipos, en 4% una mezcla de cinco fuentes y en 6% no se especificó adecuadamente. Se ha sugerido que el mayor consumo de fibra procedente de una única fuente puede ser peor tolerado, por lo que se postula la combinación de fibras solubles e insolubles^{34,51}, pero

sin poder hacer recomendaciones ni de proporción ni de fuentes por el momento. Los laboratorios de nutrición están investigando combinaciones de varias fuentes de fibra que se recogen en [tabla VI](#), con resultados variables en los ensayos clínicos realizados hasta el momento³⁴. En la [tabla VII](#), se recogen las principales fórmulas enterales no específicas con fibra disponibles en España y la cantidad y tipo de fibra que poseen.

TABLA VII Cantidad y tipo de fibra en fórmulas enterales no específicas de nutrición enteral en España			
Nombre	Laboratorio	Cantidad de fibra x 100 mL	Adulto
TDIET Standard	Vegenat	Fermentable 1,4 g No fermentable 0,34 g	FOS Celulosa
TDIET HP		Fermentable 1,4 g No fermentable 0,34 g	
TDIET Energy		Fermentable 2,1 g No fermentable 0,52 g	
Nutrison Multifibre	Nutricia	Soluble 0,7 g Insoluble 0,8 g	MF6: Fermentable: fructoligosacáridos, inulina, goma arábica/acacia No fermentable: polisacáridos de soja, almidón resistente y alfa-celulosa
Nutrison protein plus Multifibre		Soluble 1,2 g Insoluble 0,3 g	
Nutrison Energy Multifibre			
Isosource Fibra	Nestlé	Soluble 0,6 g Insoluble 0,8 g	Inulina Polisacárido de soja, fibra de avena
Isosource Mix		Soluble 0,6 g Insoluble 0,8 g	
Isosource protein fibra		Soluble 0,75 g Insoluble 0,75 g	
Fresubin original fibre	Fresenius kabi	Soluble 0,9 g Insoluble 0,6 g	Inulina, celulosa y dextrina de trigo
Ensure con fibra	Abbott	Insoluble 1,36 g	Polisacárido de soja
Jevity		Soluble 1 g Insoluble 0,75 g	GARFIBE 10,6 g/l (fibra de avena, soja, goma arábica y carboximetilcelulosa, 75% insoluble, 25% soluble) + FOS 7 g/l
Jevity plus		Soluble 1,4 g Insoluble 0,8 g	GARFIBE 12 g/l + FOS 10 g/l
Jevity plus HP		Soluble 0,2 g Insoluble 0,4 g	GARFIBE 5 g/l + FOS 10 g/l
Jevity HiCal		Soluble 1,4 g Insoluble 0,8 g	GARFIBE 12 g/l + FOS 10 g/l
Dietgrif® Estándar Fibra 60/40	Grifols	Soluble 0,6 g Insoluble 0,8 g	Inulina Polisacárido de soja

BIBLIOGRAFÍA

- Burkitt D, Walter ARP, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit time and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972;2:1408-11.
- García Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp.* 2007;22 (Supl 2):20-5.
- American Association of Cereal Chemists. The definition of dietary fiber: report of the Dietary Fiber Definition Committee to the Board of Directors of the American Association of Cereal Chemists. *Cereal Foods World.* 2001;46:112-26.
- Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutr Hosp.* 2006;21:61-72.
- Ordóñez JA, Cambero MI, Fernández L, García ML, García de Fernando G, de la Hoz L et al. Tecnología de los alimentos Volumen I. Componente de los alimentos y procesos. Ed. Síntesis. 1998.
- Zarzuelo Zurita A, Gálvez Peralta J. Fibra dietética. En tratado de Nutrición 2ª edición. Ángel Gil, editor. Editorial Médica Panamericana 2002.
- Wanders AJ, van den Borne JJGC, de Graaf C, Hulshof T, Jonathan MC, Kristensen M, Mars M, Schols HA, Feskens EJM. Effects of dietary fiber on subjective appetite, energy intake, and body weight: a systematic review of randomized trials. *Obes Rev.* 2011;12:724-39.
- Champagne CM, Broyles ST, Moran LD, Cash KC, Levy EJ, Lin PH, Batch BC, Lein LF, Funk KL. Dietary intakes associated with successful weight loss and maintenance during the Weight Loss Maintenance Trial. *J Am Diet Assoc.* 2011;111 (12): 1826-35.
- Venn BJ, Perry T, Green TJ, Skeaff CM, Aitken W, Moore NJ, Mann JI, Wallace AJ, Monro J, Bradshaw A, Brown RC, Skidmore PM, Doel K, O'Brien K, Frampton C, Williams S. The effect of increasing consumption of pulses and whole-grains in obese people: a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(4):365-72.
- Kristensen M, Toubro S, Jensen MG, Ross AB, Riboldi G, Petronio M, Bügel S, Tetens I, Astrup A. Whole grain compared with refined wheat decreases the percentage of body fat following a 12-week, energy-restricted dietary intervention in postmenopausal women. *J Nutr.* 2012;142(4):710-6.
- Chang KT, Lampe JW, Schwartz Y, Breyer KL, Noar KA, Song X, Neuhaus ML. Low glycemic load experimental diet more satiating than high glycemic load diet. *Nutr Cancer.* 2012;64(5): 666-73.
- Te Morenga LA, Levers MT, Williams SM, Brown RC, Mann J. Comparison of high protein and high fiber weight-loss diets in women with risk factors of the metabolic syndrome: a randomized trial. *Nutr J.* 2011;10:40-50.
- Heikkilä HM, Schwab U, Krachler B, Männikkö R, Rauramaa R. Dietary associations with prediabetic states -the DR's EXTRA Study (ISRCTN45977199). *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(7):819-24.
- Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, Kugizaki M, Liu S. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *J Nutr.* 2012;142(7):1304-13.
- Weickert MO, Roden M, Isken F, Hoffmann D, Nowotny P, Osterhoff M, Blaut M, Alpert C, Gögebakan O, Bumke-Vogt C, Mueller F, Machann J, Barber TM, Petzke KJ, Hierholzer J, Hornemann S, Kruse M, Illner AK, Kohl A, Loeffelholz CV, Arafat AM, Möhlig M, Pfeiffer AF. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am J Clin Nutr.* 2011;94 (2):459-71.
- Freeland KR, Wilson C, Wolever TMS. Adaptation of colonic fermentation and glucagonlike peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *Br J Nutr.* 2010;103:82-90.
- Post RE, Mainous AG 3rd, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:16-23.
- Sievenpiper JL, Kendall CW, Esfahani A, Wong JM, Carleton AJ, Jiang HY, Bazinet RP, Vidgen E, Jenkins DJ. Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(8):1479-95.
- Bajorek SA, Morello CM. Effects of dietary fiber and low glycemic index diet on glucose control in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1786-1792.
- Burger KN, Beulens JW, van der Schouw YT, Sluijs I, Spijkerman AM, Sluik D, Boeing H, Kaaks R, Teucher B, Dethlefsen C, Overvad K, Tjønneland A, Kyrø C, Barricarte A, Bendinelli B, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Nilsson PM, Orho-Melander M, Rolandsson O, Huerta JM, Crowe F, Allen N, Nöthlings U. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(8):e43127. doi: 10.1371/journal.pone.0043127.
- Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(2):94-103.
- De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2

- diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(12): 2168-73.
23. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003; 361(9368):1496-501.
 24. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Hartman AM, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005;294(22):2849-57.
 25. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MAH, Tee Khaw K, Rodwell SA. Dietary fiber and colorectal cancer: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:614-26.
 26. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Racine A, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Siersema P, van Duijnhoven F, Peeters PH, Hjar-taker A, Engeset D, González CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Quirós JR, Son-estedt E, Ericson U, Nilsson L, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Wark PA, Chuang SC, Riboli E. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7(6):e39361. doi: 10.1371/journal.pone.0039361.
 27. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, Bresalier R, Weisfeld JL, Flood A, Schatzkin A, Hayes RB, for the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. *Lancet* 2008;361:1491.
 28. Soares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33: 895-901.
 29. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ* 2011;343: d4131. doi: 10.1136/bmj.d4131.
 30. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Barcelona; 2013 [Acceso 13 de enero de 2013] Disponible en: http://www.nutricioncomunitaria.org/BDFProtegidos/Consenso%20de%20la%20Sociedad%20Española%20de%20Nutrición%20Comunitaria_I_1155041570239.pdf
 31. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DB. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(2):120-45.
 32. Wiesen P, Van Gossom A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12: 149-54.
 33. Shankardass K, Chuchmach S, Chelshwick K, Stefanovich C, Spurr S, Brooks J, et al. Bowel function of long-term tube-fed patients consuming formulae with and without dietary fibre. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14: 508-12.
 34. Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2011 Oct;26(5):625-35.
 35. Gómez Candela C, de Cos Blanco AI, Iglesias Rosado C. Fiber and enteral nutrition. *Nutr Hosp*. 2002;17 Suppl 2:30-40.
 36. Whelan K, Judd PA, Preedy VR, Simmering R, Jann A, Taylor MA. Fructooligosaccharides and fibre partially prevent the alterations in fecal microbiota and short-chain fatty acid concentrations caused by standard enteral formula in healthy humans. *J Nutr*. 2005; 135: 1896-902.
 37. Zimmaro DM, Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG, Stein TP, Rombeau JL. Isotonic tube feeding formula induces liquid stool in normal subjects: reversal by pectin. *J Parenter Enteral Nutr*. 1989; 13:117-23.
 38. Cabré E. Fibre supplementation of enteral formula-diets: a look to the evidence. *Clinical Nutrition Supplements* 2004;1:63-71.
 39. Ramakrishna BS, Mathan VI. Colonic dysfunction in acute diarrhea -the role of luminal short chain fatty acids. *Gut* 1993;34:1215-8.
 40. Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 Mar;27(2): 152-9.
 41. Cherbut C. Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract. *Proc Nutr Soc* 2003;62:95-9.
 42. Bouin M, Savoye G, Hervé S, Hellot MF, Denis P, Ducrotté P. Does the supplementation of the formula with fibre increase the risk of gastro-oesophageal reflux during enteral nutrition? A human study. *Clin Nutr*. 2001 Aug;20(4):307-12.

43. Green CJ. Fibre in enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2001;20(Suppl 1):23-39.
44. Crespillo MC, Oliveira G, Ruiz de Adana MS, Rojo-Martínez G, García-Alemán J, Olvera P, et al. Metabolic effects of an enteral nutrition formula for diabetes: comparison with standard formulas in patients with type 1 diabetes. *Clin Nutr.* 2003; 22:483-7.
45. Visek J, Zourek M, Lacigova S, Rusavy Z. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007 Nov-Dec;31(6):491-5.
46. Wierdsma NJ, van Bodegraven AA, Uitdehaag BM, et al. Fructo-oligosaccharides and fibre in enteral nutrition has a beneficial influence on microbiota and gastrointestinal quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:804-12.
47. Del Olmo D, López del Val T, Martínez de Icaya P, et al. La fibra en nutrición enteral: revisión sistemática de la literatura. *Nutr Hosp.* 2004;19:167-74.
48. Yang G, Wu X-T, Zhou Y, Wang Y-L. Application of dietary fibre in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3935-8.
49. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc.* 2008 Oct;108(10):1716-31.
50. Meier R, Gassull M. Consensus recommendations on the effects and benefits of fibre in clinical practice. *Clin Nutr Suppl.* 2004;1:73-80.
51. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25:180-6.
52. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277-316.
53. Casas-Augustench P, Salas-Salvadó J. Viscosity and flow-rate of three high-energy, high-fibre enteral nutrition formulas. *Nutr Hosp.* 2009;24(4): 492-7.

Minerales y oligoelementos

BOTELLA ROMERO, FRANCISCO

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Correspondencia: fbotellar@sescam.jccm.es

Conceptos clave

- ✓ El cuerpo humano necesita minerales que virtualmente participan en todos los aspectos del metabolismo
- ✓ Este capítulo se centra en el metabolismo, las funciones biológicas, los signos de deficiencia y toxicidad, los requerimientos nutricionales y los métodos de evaluación del *status* de los siete minerales que juegan un papel específico y relevante en nutrición humana (sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, hierro y yodo) y, en menor medida, en otros siete elementos con funciones biológicas y cuadros de deficiencia o exceso, de menor trascendencia clínica (cobre, cromo, zinc, flúor, molibdeno, selenio y manganeso).
- ✓ Las deficiencias de micronutrientes ocurren en varias fases, dando lugar a alteraciones bioquímicas, manifestaciones clínicas y cambios morfológicos o funcionales. Normalmente, la alteración bioquímica tiene lugar en primer lugar y, cuando aparecen manifestaciones clínicas o cambios morfológicos, las reservas corporales del nutriente en cuestión y su concentración en diversos líquidos biológicos suelen estar muy alterados, por lo que la detección precoz del trastorno tiene gran importancia práctica.
- ✓ Conocer cuál debe ser la ingesta y el balance adecuados de cada micronutriente es esencial en la práctica clínica. Los conceptos de requerimientos nutricionales promedio (EAR: cantidad de un nutriente que cubre las necesidades del 50% de la población), de cantidad dietética recomendada (RDA: cantidad de un nutriente que cubre los requerimientos de casi toda la población-97%-98%), de ingesta adecuada para un subgrupo concreto de personas (AI: cuando no es aplicable el anterior) o de nivel superior tolerable (UL: cantidad máxima de un nutriente que puede ingerirse por la mayoría de la población sin riesgo para la salud) deben constituir las referencias, no solo para evitar enfermedad por deficiencias, sino para conseguir prevenir enfermedades crónicas y un óptimo estado de salud.

SODIO

El contenido corporal total de sodio es de unos 100 g, muy similar al del potasio, aunque su distribución es muy diferente. Constituye el principal catión extracelular y su función primordial es regular el volumen de líquido extracelular y la distribución del agua corporal. Asimismo, es un importante determinante del potencial celular de membrana y del transporte activo de moléculas a través de ellas. Igualmente, hay una buena can-

tidad de este mineral formando sales en el hueso (30%-40%), este sodio es muy poco intercambiable y no actúa nunca como reserva a corto plazo.

La medida del sodio plasmático (valor normal: 142 mEq/L) no es un buen indicador del *status* corporal total de sodio, ya que está muy influenciado por el contenido y la distribución corporal del agua. La hiponatremia (sodio < 135 mEq/L) es una situación común en el paciente hospitalizado y suele reflejar hipoosmolaridad (hiponatremia dilucional), que representa un exceso de agua

para la cantidad de sodio presente. En esta situación, el sodio puede estar globalmente disminuido (p. ej., diarrea), normal (SIADH) o aumentado (síndrome nefrótico). En otras ocasiones, la hiponatremia se debe a la presencia en la sangre de otras sustancias con capacidad osmótica (p. ej., hiperglucemia). Para corregir el sodio en situación de hiperglucemia se añade, al sodio medido, la cifra de $2,3 \times [\text{glucosa plasmática}]/100^1$.

Las fuentes dietéticas de sodio son muy variadas, aunque podemos agruparlas en tres orígenes principales: sal de mesa, sal añadida al cocinar y la sal presente en alimentos en los que se utiliza esta (u otras sales de sodio como el bicarbonato, el glutamato, etc) como conservante y/o saborizante (salazones, conservas, precocinados). Los alimentos no procesados son, habitualmente, pobres en sodio, por lo que personas que se alimentan exclusivamente con ellos, cubren con dificultad sus necesidades de sodio, sobre todo en situación de sudoración excesiva o diarrea. No obstante, en nuestro medio, la ingesta de sodio supera con creces las recomendaciones saludables de ingesta (6 g de ClNa/24 h) y su consumo excesivo está asociado a la hipertensión arterial y a diversas enfermedades cardiovasculares, causas de muerte de una buena parte de la población mundial^{2,3}.

Las necesidades de sodio en un paciente con nutrición parenteral son de 1-2 g/24 h (17-34 mEq de ClNa) pero siempre hemos de tener en cuenta la extrema variabilidad en las necesidades de sodio y agua en la mayor parte de los pacientes que precisan NPT y que obligan a una monitorización estrecha.

El sodio ingerido se absorbe rápidamente en el intestino mediante transporte activo y, excepto en situaciones de hipersudoración o diarrea, la eliminación del sodio corporal corresponde al riñón, principal responsable de la regulación del sodio plasmático, en un mecanismo sometido a control hormonal estrecho, muy eficaz en la conservación del sodio, mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Un riñón sano y con un aporte de agua adecuado, es capaz de eliminar grandes cantidades de sal, con la única limitación de que no puede fabricar orina con una concentración $> 1.035^4$. Por otra parte, bajo condiciones de máxima adaptación, la cantidad mínima de sodio para sustituir las pérdidas es de 8 mEq/24 h.

Deficiencia de sodio

En nuestro medio, la deficiencia de sodio debido a escasa ingesta alimentaria es rara y las principales causas de depleción corporal de sodio se deben a pérdidas excesivas por sudor, tracto digestivo (diarrea, vómitos, fístulas), riñón (diuresis osmótica, insuficiencia suprarrenal, abuso de diuréticos, fase poliúrica de la insuficiencia renal) u otros líquidos biológicos (drenaje de exudados, trasudados, quemaduras extensas, etc).

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de sodio, son secundarias al déficit de agua corporal (sequedad cutáneomucosa, oliguria, hipotensión, *shock*). La deficiencia pura de sodio sin déficit de agua es rara, puede verse en deportistas o trabajadores expuestos a sudoración excesiva (o en pacientes con diarrea o pérdidas de líquido corporal), en los que la reposición de líquido no incluye cantidades apropiadas de sodio y se manifiesta por anorexia, náuseas, disgeusia, calambres, hipotensión y alteraciones cognitivas y neurológicas progresivas secundarias a la hiponatremia, que puede llegar a ser mortal.

La mejor forma de tratar el déficit de sodio, cuando es posible, es la rehidratación oral con la fórmula de la OMS⁵. Cuando la situación clínica es grave o el paciente no puede ingerir por vía oral, se necesita terapia de reposición *iv.*, preferiblemente con soluciones isotónicas (salino fisiológico, glucosalino). La cantidad necesaria varía enormemente según el grado de déficit y la condición clínica del paciente (función renal, cardíaca, suprarrenal), por lo que la vigilancia estrecha de la diuresis y las constantes clínicas es obligatoria.

Exceso de sodio

El exceso de sodio corporal da lugar a aumento en el volumen de líquido extracelular (HTA, sobrehidratación, edemas) y el tratamiento con restricción dietética de sodio es poco efectivo y mal aceptado por el paciente, por lo que en la práctica se recurre al uso de diuréticos. Existen en el mercado sales "dietéticas" que no contienen sodio y pueden ser una alternativa si las funciones renal y hepática están conservadas.

Las correcciones del sodio corporal deben realizarse siempre con precaución y de forma

lenta (2-3 días), para evitar cambios rápidos en el volumen extracelular y desplazamientos bruscos de líquido al espacio cerebral que pueden tener consecuencias desastrosas (mielinolisis pontina, edema cerebral, situación hiperosmolar, edema agudo de pulmón, etc)⁶.

POTASIO

El contenido corporal de potasio es de unos 40-45 mEq/kg de peso, el 98% del cual se encuentra en el interior de las células, controlado por la insulina, catecolaminas y el pH. La presencia de acidosis libera potasio desde el interior de la célula al líquido extracelular, dando lugar a amplias variaciones en los niveles plasmáticos en lapsos cortos de tiempo, que no afectan al contenido corporal total.

El potasio se encuentra uniformemente distribuido en cantidades apreciables en cualquier alimento no procesado (carne, pescado, frutas, verduras) y el contenido es extremadamente bajo en alimentos refinados como las harinas de cereales o los aceites. A pesar de que los cítricos o el plátano son frecuentemente citados por los médicos por su alto contenido en potasio, otros productos de consumo habitual como el tomate, el melón o los albaricoques contienen más potasio, particularmente si expresamos el contenido en mEq de potasio/kcal.

La ingesta promedio de potasio es de 60-100 mEq/24 h, el 90% del cual es eliminado por la orina y el 10% por las heces y el sudor. El riñón ejerce el control sobre el balance corporal total de potasio. La aldosterona juega un papel primordial en el intercambio con el sodio durante el paso de estos electrolitos por el túbulo renal, en un entorno evolutivo donde primaba el alto consumo de potasio (300 mEq/24h) y la escasez de sodio en el medio natural. Las necesidades de potasio en el paciente bajo nutrición parenteral, oscilan ampliamente en función de la presencia o no de acidosis, uso de diuréticos y pérdidas corporales, por lo que es uno de los elementos claves a monitorizar durante este tipo de soporte nutricional.

Deficiencia de potasio

Como la mayoría del potasio es intracelular, pequeños cambios en el nivel de potasio en el

interior de las células, pueden ocasionar cambios dramáticos en la cifra de potasio sanguíneo. Otras causas de hipokalemia (potasio sérico <3,6 mEq/L) son las pérdidas digestivas o renales (Tabla I). Las manifestaciones clínicas del déficit de potasio se centran en alteraciones electrocardiográficas (arritmias) y debilidad muscular, que puede llegar a la necrosis (rabdomiólisis, necrosis miocárdica). Asimismo, se dificulta la producción de insulina y la motilidad intestinal (gastroparesia, estreñimiento).

El tratamiento de la hipokalemia se basa en la administración de potasio y en la prevención de las pérdidas renales, mientras se corrige el factor etiológico. En situaciones no graves, la administración de potasio puede hacerse por vía oral, administrando cloruro, fosfato u otra sal orgánica conteniendo potasio. En situaciones graves o cuando el paciente no tiene tolerancia oral, se administra CLK *iv.* con el objetivo primario de corregir las arritmias cardíacas. Se estima que un descenso de 1mEq/l en el potasio plasmático corresponde con un déficit de 150-200 mEq y un

TABLA I Causas de hipokalemia

Paso al interior de la célula

- Alcalosis
- Efecto β2 agonista
- Intoxicación por bario
- Tratamiento con insulina
- Síndrome de realimentación

Pérdidas digestivas

- Vómitos / diarrea
- Drenajes y fistulas
- Abuso de laxantes

Pérdidas renales

- Hiperaldosteronismo primario (renina suprimida)
- Hiperaldosteronismo secundario (renina elevada)
 - Hipertensión maligna
 - Estenosis de la arteria renal
 - Diuréticos
 - Síndrome de Bartter
- Exceso de otros mineralcorticoides
 - Síndrome de Cushing
 - Abuso de regalaz
- Acidosis metabólica crónica
- Presencia de cuerpos cetónicos, carbenicilina.
- Miscelánea (deficiencia de magnesio, leucemia, S. de Liddle).

descenso de 2 mEq supone unas pérdidas superiores a 500 mEq, aunque esta equivalencia está muy condicionada por el pH (en presencia de acidosis, el déficit puede ser superior).

La cantidad de potasio que puede administrarse rápidamente (20-30 min) puede calcularse multiplicando el 20% del peso corporal (lo que correspondería al espacio extracelular) por el déficit de potasio (4 - potasio medido) en situaciones extremas como la cetoacidosis diabética con hipokalemia y arritmias, aunque rara vez es necesario administrar potasio a un ritmo superior a 10-20 mEq/h. No deben usarse soluciones con glucosa en la reposición aguda de potasio ya que se estimula la producción de insulina y el paso de potasio al interior de la célula. Una concentración de potasio superior a 40 mEq/L puede ocasionar dolor en el sitio de punción y flebitis en la vía periférica. La utilización de CIK por una vía central, procedimiento habitual en NPT, obliga a vigilar estrechamente el ritmo de infusión (bomba de infusión continua con alarma de cambio de flujo) ya que una infusión rápida puede ocasionar parada cardíaca⁴.

Exceso de potasio

La hiperkalemia (potasio sérico < 5 mEq/l) puede deberse a cualquiera de los siguientes tres mecanismos: salida de potasio intracelular, aumento en la ingesta y disminución de la excreción renal (Tabla II). Las manifestaciones clínicas de la hiperkalemia incluyen debilidad y parálisis muscular, confusión, parestesias y alteraciones electrocardiográficas potencialmente mortales (taquicardia ventricular, parada cardíaca).

El tratamiento de la hiperkalemia consiste en eliminar potasio de la sangre, provocando su paso al interior de la célula (administración de glucosa + insulina, provocando alcalosis con bicarbonato, uso de β 2 estimulantes) o mediante hemodiálisis, en situaciones graves. Otra estrategia consiste en antagonizar el efecto cardíaco de la hiperkalemia con calcio *iv*. En las situaciones crónicas, puede eliminarse potasio por el tracto digestivo mediante resinas de intercambio orales o en enema, en ocasiones con agentes laxantes como manitol o sorbitol, diuréticos o uso de mineralocorticoides en determinados casos. La restricción de potasio de la dieta se basa en la retirada de la dieta de líquidos ricos en potasio

TABLA II Causas de hiperkalemia

Falsa hiperkalemia

- Trombocitosis, crisis leucémica, uso de torniquete, hemólisis *in vitro*

Hiperkalemia verdadera

- **Salida de potasio al espacio extracelular**
 - Acidosis aguda
 - Estado catabólico
 - Ejercicio físico mientras se usan betabloqueantes
 - Intoxicación digitalica
- **Ingesta excesiva**
 - Rara en presencia de función renal conservada
- **Disminución de la excreción renal**
 - Hipoaldosteronismo
 - Enfermedad de Addison
 - Hipoaldosteronismo hiporreninémico
 - Tratamiento con heparina
 - Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Tratamiento con IECA
- **Defecto renal tubular**
 - Pseudohipoaldosteronismo
 - Nefropatía pierde sal
- **Diuréticos ahorradores de potasio**
- **Ciclosporina, tacrolimus**
- **Deshidratación severa**

(zumo de frutas, caldo de verduras) y en la restricción de alimentos que lo contienen en mayor cantidad (frutas, verduras crudas, carne, pescado) con distinto nivel de aceptación por el paciente.

CALCIO

El calcio es el catión más abundante del cuerpo humano y constituye el 1,5%-2% del peso corporal (1.000-1.500 g). El 99% del calcio corporal se encuentra en el esqueleto y el resto en plasma y diferentes tejidos, donde desempeña importantes funciones en la función neuromuscular, hormonal, coagulación sanguínea y múltiples funciones celulares básicas. La concentración sérica de calcio es muy constante (8,5-10,5 mg/dL o 2,1-2,6 mmol/L) y existe en tres formas: calcio ionizado (responsable de las funciones fisiológicas extraóseas), calcio unido a proteínas y calcio unido a compuestos orgánicos (citrato) o inorgánicos (sulfato, fosfato)⁷.

La ingesta de calcio se realiza básicamente a partir de dos fuentes: productos lácteos y calcio disuelto en el agua. Otras como la espina de pescado, los huesecillos triturados o el calcio presente en los vegetales, son poco frecuentes o presentan problemas de biodisponibilidad. Recientemente, se ha publicado una revisión que eleva notablemente las recomendaciones de ingesta diaria de calcio y vitamina D, así como el nivel máximo de ingesta segura (Tabla III)⁸. En NPT, la dosis habitual es de 10-15 mEq/24 h.

La absorción intestinal de calcio se realiza principalmente en el duodeno, transporte activo mediado por la 1,25(OH) vit D, y no suele sobrepasar el 20%-30% del calcio ingerido. Los factores que favorecen la absorción son: el pH ácido, la presencia de lactosa, grasa o determinados aminoácidos. Las condiciones que dificultan la absorción de calcio son: el déficit de vitamina D, la presencia de oxalatos, fitatos o fibra, el pH alcalino o las situaciones que cursan con tránsito gastrointestinal rápido o alterado.

La excreción de calcio se realiza por las heces (75% del calcio ingerido) y por el riñón, regulado por la PTH. Durante la lactancia, se pierden 150-300 mg/24 h de calcio a través de la leche.

Hipocalcemia

La hipocalcemia (calcio ionizado por debajo de lo normal) rara vez está causada por una ingesta inadecuada de calcio y/ de vitamina D, ya que el hueso actúa como reservorio, sino más bien por alteraciones en el metabolismo del calcio que involucran a la PTH y al calcitriol y que ocasionan una disminución brusca del calcio ionizado circulante (Tabla IV). Cursa con alteraciones del sistema nervioso (depresión, psicosis, demencia) y musculares (parestias, espasmo carpopedal, convulsiones, tetania). La insuficiencia crónica de calcio, especialmente durante las etapas de crecimiento y tras la menopausia, es un factor de riesgo para la osteoporosis, cuyas manifestaciones clínicas son pérdida de altura por colapso vertebral con episodios de dolor y deformidad ósea, frecuentemente coexistiendo con osteomalacia; fractura de Colles y fractura de cuello femoral, con frecuencia ante traumatismos mínimos.

En la práctica clínica, la causa más frecuente de cifras bajas de calcio total sérico (<8,6 mg/dL) es la hipoalbuminemia, sin significado clínico sobre el metabolismo del calcio (el calcio total medido baja 0,8 mg/dL por cada 1 g/dL que baje la albúmina desde 4 g/dL). Otra causa relativa-

TABLA III Recomendaciones de ingesta de diaria de calcio⁸

Edad	Ingesta dietética recomendada (mg)	Límite superior de seguridad (mg)
1-3 años	700	2.500
4-8 años	1.000	2.500
9-13 años	1.300	3.000
14-18 años	1.300	3.000
19-30 años	1.000	2.500
31-50 años	1.000	2.500
51-70 años (H)	1.000	2.000
51-70 años (M)	1.200	2.000
71 años o más	1.200	2.000
Gestación/ Lactancia < 18 años	1.300	
Gestación /Lactancia > 18 años	1.000	

TABLA IV Causas de hipocalcemia¹⁰**Aguda****Depósito extravascular**

- Entrada brusca de fosfato con precipitación tisular de fosfato cálcico
 - Síndrome de lisis tumoral
 - Rabdomiólisis
 - Hemólisis
 - Ingesta abusiva de laxantes con fosfato
- Insuficiencia renal aguda
- Pancreatitis aguda
- Metástasis osteoblásticas múltiples
- Síndrome de "hueso hambriento"

Depósito intravascular

- Uso de quelantes como citrato en transfusiones
- EDTA
- Fosfocarnet
- Lactato

Crónica**Hipoparatiroidismo**

- Posquirúrgico
- Enfermedades infiltrativas que afecten a la paratiroides (hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, etc)
- Alteración en el metabolismo del magnesio
- Agenesia e hipocalcemia funcional neonatal

Pseudohipoparatiroidismo

mente frecuente de hipocalcemia en el ámbito de la nutrición clínica es la deficiencia de magnesio por malabsorción intestinal, alcoholismo, quimioterapia con platino, ausencia de aporte en la nutrición parenteral o uso a largo plazo de diuréticos de asa.

Tratamiento de la hipocalcemia

El tratamiento de la hipocalcemia aguda sintomática (calcio total corregido <7 mg/dL) puede ser una urgencia vital que requiere la administración *iv.* de sales de calcio (preferible gluconato, ya que produce menos flebitis que el cloruro). La dosis inicial es de 100-200 mg de calcio elemento (10-20 ml de gluconato cálcico diluido en 100 ml de glucosado 5% a pasar en 10-15 min), que puede repetirse en función de la evolución clínica. Una vez corregida la situación aguda, se requiere continuar la administración de infusión

continua (0,5-1,5 mg de calcio elemento/kg/h) e iniciar la suplementación oral con calcio y vitamina D con monitorización frecuente de los niveles de calcio y el ECG.

Nunca hay que olvidar la posible presencia de hipomagnesemia asociada, que puede tratarse con sulfato magnésico *iv.* (1 amp de 10 ml de SO₄Mg al 15% disuelta en 100 ml) y continuar con administración *iv.* (1 g/hora) hasta que la reposición oral sea efectiva.

La hipocalcemia crónica, con pocos o ningún síntoma, se trata con la administración oral de sales de calcio (carbonato cálcico) 1.500-2.000 mg/d asociado habitualmente a vitamina D. El calcifediol [25(OH)vit D] por ser un compuesto más polar, se absorbe mejor en presencia de esteatorrea o resección intestinal (p. ej., cirugía bariátrica). Los preparados alfa-hidroxisilados (calcitriol, alfacalcidol) son los que tienen un inicio de acción más rápida (horas) y permiten un ajuste rápido de la dosis. Dosis excesivas de calcio oral no son inocuas y, además del riesgo de hipercalcemia y litiasis renal, su administración se ha relacionado con un aumento de eventos cardiovasculares⁹.

Hipercalcemia

La hipercalcemia (niveles de calcio ionizado por encima de los valores normales: 1,15-1,35 mmol/l) se estudia habitualmente con la cifra de calcio total (8,5-10,5 mg/dl) y tiene múltiples causas (Tabla V), las más frecuentes el hiperparatiroidismo y las neoplasias. Ocasiona un cuadro clínico complejo que incluye síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, íleo), renales (poliuria con nicturia, litiasis renal, deterioro de la función renal), musculares (debilidad, miopatía) y mentales (confusión, delirio, coma) que pueden tener un desenlace mortal. Excepcionalmente, una ingestión excesiva de calcio en forma de suplementos, en combinación con la toma de alcalinos puede causar hipercalcemia y nefrolitiasis.

Tratamiento de la hipercalcemia

El tratamiento de la hipercalcemia leve crónica, es el de la etiología desencadenante y no exige actuación inmediata excepto asegurar la

TABLA V Causas de hipercalcemia**Hipercalcemia con PTH elevada o no suprimida**

- Hiperparatiroidismo primario
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Hipercalcemia con PTH suprimida

- Cáncer
 - Neoplasias hematológicas
 - Tumores sólidos
 - Síndrome paraneoplásico (PTH-RP)
- Hipertiroidismo
- Enf. granulomatosas
- Intoxicación por vitamina D
- Fármacos (litio, tiacidas, retinol, teofilina).
- Inmovilidad
- Síndrome leche-alcalinos

hidratación. La hipercalcemia aguda sintomática (Ca total > 12,5 mg/dl), se trata con hidratación *iv.* (2-5 litros de salino fisiológico al día) y, tras corregir la deshidratación, con diuréticos de tipo furosemida (10-20 mg *iv.* cada 6-12 h) junto con la normalización de otras posibles alteraciones electrolíticas (potasio, magnesio). En casos más graves, o si se trata de una hipercalcemia tumoral, el uso de bifosfonatos *iv.* inhibe rápidamente la función osteoclástica y constituye el tratamiento de elección. Menos potente es la calcitonina de salmón o los corticoides. En hipercalcemias crónicas por exceso de PTH no susceptibles de corrección quirúrgica, el uso crónico del calciomimético cinacalcet podría estar indicado¹⁰.

FÓSFORO

El fósforo es el principal anión intracelular. Es esencial para el funcionamiento celular. Tiene un papel estructural como componente de fosfolípidos, nucleoproteínas y ácidos nucleicos; desempeña un papel clave en rutas metabólicas, como la glucólisis y la fosforilación oxidativa y está implicado en el control de procesos enzimáticos a través de la fosforilación de proteínas.

Los depósitos de fósforo en el organismo de un adulto medio son de aproximadamente 700 g, de los cuales el 80% se localiza en el esqueleto, alrededor de un 20% en tejidos blandos y músculo y solo un 1% en el líquido extra-

celular. La ingesta media de fósforo en la dieta occidental es de 1.000 a 1.400 mg diarios. Se absorbe un 80% del fósforo ingerido, la mayoría a nivel de yeyuno por transporte pasivo y un pequeño porcentaje mediante transporte activo dependiente de la vitamina D. La principal vía de eliminación del fósforo es el riñón; el 90% del fósforo se excreta por vía urinaria y solo un 10% por vía gastrointestinal. La dosis habitual de fosfato en una NPT estándar oscila entre 20-40 mmol/24 h.

El nivel de fósforo sérico normal se mantiene en el estrecho margen que va de 2,5 a 4,5 mg/dl (1 mg/dl = 0,32 mmol/l). Debido a la amplia distribución de compuestos de fosfato en muchos alimentos, la carencia de fosfato en personas sanas es muy rara.

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia (concentración en suero < 0,71 mmol/L o 2,2 mg/dL) puede ocurrir con o sin un descenso significativo del fosfato corporal total. La hipofosfatemia aguda ocurre en situación de alcalosis por hiperventilación, en el paciente alcohólico al que se retira súbitamente la ingestión de alcohol, durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética o en cualquier situación en la que se estimula la glucólisis anaerobia, como la infusión de glucosa hipertónica *iv.* (p. ej., NPT), especialmente en pacientes con desnutrición previa en los que no se realiza un aporte adecuado de fosfato. Esta circunstancia ocasiona un paso rápido de fosfato al interior de la célula, con descenso del fosfato sérico que dificulta múltiples procesos metabólicos que precisan fosfato y que, junto con otros déficits nutricionales agudos (potasio, tiamina) da lugar al síndrome de realimentación. La hipofosfatemia del síndrome de realimentación, típicamente aparece en los tres primeros días tras el inicio del soporte nutricional, con una gravedad proporcional al grado de desnutrición previa del paciente.

La depleción corporal de fosfato tiene lugar por exceso de pérdidas a través del aparato digestivo (p. ej., síndrome de malabsorción, deficiencia de vitamina D), por la orina (hiperparatiroidismo, acidosis tubular renal, hipopotasemia grave, raquitismo hipofosfatémico) o en la insuficiencia renal crónica (exceso de tratamiento

con quelantes del fósforo más restricción dietética), lo que puede dar lugar a hipofosfatemia.

Tratamiento de la hipofosfatemia

Una hipofosfatemia marcada ($< 0,3$ mmol/L o $0,93$ mg/dL), situación particularmente de riesgo en un paciente caquéctico, ocasiona manifestaciones clínicas típicas de hiperglucemia, debilidad extrema, parálisis muscular y fallo cardiopulmonar, que pueden ocasionar la muerte si no se trata con rapidez.

El tratamiento de la hipofosfatemia depende de la magnitud de esta, de la presencia o no de síntomas y de la ruta de administración de que dispongamos (enteral o parenteral). Los pacientes con hipofosfatemia leve o moderada, asintomáticos y con tracto gastrointestinal funcional, podrían tratarse con fosfato oral, teniendo en cuenta que puede causar diarrea. Aquellos sujetos con déficit severo, sintomáticos, o en los que no se pueda usar el tracto digestivo, recibirán suplementación *iv*. Las dosis que se recomiendan son empíricas, puesto que los valores séricos de fosfato no se correlacionan con los almacenes corporales totales y no existe forma de predecir la respuesta a la reposición. Esto hace necesario un seguimiento clínico y analítico muy estrecho¹¹.

Una posible pauta de reposición de fosfato *iv*, sería la administración de $0,08$ - $0,16$ mmol/kg de peso cuando el fosfato sérico es de $2,3$ - $2,7$ mg/dl; $0,16$ - $0,32$ mmol/kg en pacientes con cifras de $1,5$ - $2,2$ mg/dl y $0,32$ - $0,64$ mmol/kg si el fosfato es $> 1,5$ mg/dl. La dosis calculada debe administrarse en 4-6 h, sin sobrepasar una velocidad de 7 mmol de fosfato/h (fosfato monopotásico, fosfato monosódico, o bien, fosfato dipotásico 1 M 10 ml: 1 mmol /ml de fosfato = 30,9 mg/ml). Está contraindicada la administración de fosfato *iv* en pacientes con hipercalcemia, por el riesgo de calcificación metastásica, o con hiperpotasemia¹².

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia (fósforo sérico > 5 mg/dl), suele constituir un problema en la insuficiencia renal crónica y en el hipoparatiroidismo. El principal riesgo es la calcificación de tejidos blandos. Se trata con dieta pobre en fósforo, quelan-

tes y corrigiendo el hiperparatiroidismo secundario. Hemos de tener en cuenta el aporte de fósforo que suponen los fosfolípidos usados para estabilizar las mezclas de lípidos usadas en NPT (15 mmol/l). En casos graves, o ante una hiperfosforemia aguda sintomática, la hemodiálisis es la mejor opción terapéutica¹³.

MAGNESIO

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el organismo y el segundo más abundante en el compartimiento intracelular. Es esencial para la función de muchos enzimas, incluyendo aquellas que se encuentran relacionadas con la transferencia de grupos fosfato, todas las reacciones que requieren ATP y cada paso relacionado con la replicación y transcripción del ADN y la traducción del ARNm.

Se estima que el magnesio corporal total constituye unos 1.000 mmol o 22,66 g. El 99% del magnesio corporal total está localizado en el compartimiento intracelular. De ese total, el 60% está localizado en el hueso, 20% en el músculo y otro 20% en otros tejidos. Menos del 1% del magnesio corporal total está ubicado en el compartimiento extracelular. De ese total, 60% se encuentra en forma libre o ionizada, 10% está ligado a sales de citrato, fosfato, oxalato y otros aniones formando complejos y un 30% está ligado a proteínas. La concentración de magnesio en el plasma es mantenida en un rango estrecho de $1,7$ a $2,2$ mg/dL ($0,75$ a $0,95$ mmol/L o $1,5$ a $1,9$ mEq/L).

La homeostasis del magnesio depende del balance entre su absorción intestinal y su excreción renal. La hipomagnesemia es definida como una concentración plasmática de magnesio menor de $1,7$ mg/dL ($< 0,75$ mmol/L o $< 1,5$ mEq/L).

En la dieta promedio, se ingieren 360 mg (15 mmol) de magnesio elemental. El requerimiento diario de magnesio es de $0,15$ a $0,20$ mmol/kg. Fuentes ricas en magnesio incluyen los cereales, frutos secos, nueces, legumbres, chocolate, vegetales verdes, algunas carnes y mariscos. El rango habitual de aporte de magnesio en NPT es de 6-20 mEq/24 h.

Normalmente, solo el 50% del magnesio de la dieta es absorbido en el tracto gastrointestinal (mucho menos durante el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones⁽¹⁴⁾), primariamente en el yeyuno proximal y el íleon. Alrededor de

40 mg de magnesio al día son también excretados en el intestino delgado y de ellos solo 20 mg son reabsorbidos en el colon y recto. El 80% de magnesio en el plasma es filtrado por el glomérulo, del cual un 95% es reabsorbido y 100 mg de magnesio son excretados en la orina cada día.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia (<1,9 mg/dL), no suele presentar manifestaciones clínicas hasta cifras inferiores a 1 mg/dL y se puede producir por cuatro mecanismos fisiopatológicos (Tabla VI):

- Disminución de la ingesta de magnesio.
- Redistribución o translocación de magnesio del espacio extracelular al intracelular.
- Pérdida gastrointestinal de magnesio.
- Pérdida renal de magnesio.

Los síntomas suelen ser de tipo neuromuscular (espasmo carpopedal, fasciculaciones, temblor), gastrointestinal (náuseas, vómitos, anorexia), mentales (alteración en la personalidad) muy parecidos a los de la hipocalcemia.

Tratamiento de la hipomagnesemia

Una vez considerada la causa y los factores desencadenantes y con monitorización previa de los niveles de magnesio, calcio, sodio y potasio, el tratamiento de la hipomagnesemia debe iniciarse de forma inmediata en presencia de manifestaciones clínicas graves como convulsiones, arritmias cardíacas o espasticidad.

El tratamiento inicial es de 1-2 g (8,2-16,4 mEq) de sulfato magnésico *iv.* en 5-10 min seguido de una infusión continua de 6 g en 24 h hasta que la situación clínica cese. Valorar la administración concomitante de gluconato calcio si existe hipocalcemia y la corrección de otras alteraciones electrolíticas (especialmente potasio) y del equilibrio ácido-base.

En situaciones menos críticas (parestias, tetania latente en presencia de pérdidas intestinales o renales persistentes) la infusión continua *iv.* de 6 g/24 h, si la función renal está conservada, durante 3-5 días junto con el apoyo nutricional necesario, suele ser suficiente.

Cuando no puede usarse la vía *iv.*, puede recurrirse a la administración intramuscular di-

TABLA VI Causas de hipomagnesemia¹³

Disminución de la ingesta

- Desnutrición
- Alcoholismo
- Nutrición parenteral total

Redistribución

- Síndrome del hueso hambriento
- Hiperinsulinemia
 - Tratamiento de la cetoacidosis diabética
 - Síndrome de realimentación

- Síndromes de abstinencia al alcohol
- Pancreatitis aguda

Pérdida gastrointestinal

- Diarrea
- Vómitos
- Aspiración nasogástrica
- Fistulas biliares e intestinales
- Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS)

Pérdida renal

- Defectos tubulares hereditarios
 - Síndrome de Gitelman
 - Síndrome de Bartter clásico
 - Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (HFHNC)
 - Hipocalcemia autosómica dominante con hipercalcemia (HADH)
 - Hipomagnesemia aislada de herencia autosómica dominante (HAHAD)
 - Hipomagnesemia aislada de herencia autosómica recesiva (HAHAR)
 - Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS)

Medicamentos

- Diuréticos: diuréticos de asa, manitol y uso crónico de tiazidas
- Antimicrobianos: anfotericina B, aminoglicósidos, pentamidina, capreomicina, viomicina y foscarnet
- Antineoplásicos: cisplatino
- Inmunosupresores: tacrolimus y ciclosporina
- Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol

- Etanol
- Hipercalcemia
- Acidosis metabólica crónica
- Expansión del volumen del espacio extracelular
- Hiperaldosteronismo primario
- Fase de recuperación de la necrosis tubular aguda
- Diuresis posobstructiva

luida de 1-2 ampollas de SO_4Mg en 250 ml de salino según la práctica habitual de administración de fármacos e hidratación usada en medicina paliativa domiciliaria¹⁵.

Cuando la absorción intestinal se normaliza, puede iniciarse la administración de magnesio oral hasta alcanzar el nivel de tolerancia (aparición de diarrea) junto con alimentos ricos en magnesio (legumbres, frutos secos, caldo de verduras, lácteos). Los suplementos orales de magnesio pueden administrarse cada 4-6 horas hasta una cantidad total de 300-600 mg/24 h de magnesio, ingeridos con una buena cantidad de agua para minimizar la diarrea. En el paciente con nutrición enteral, pueden diluirse las sales de magnesio en la fórmula enteral.

Hipermagnesemia

La hipermagnesemia produce manifestaciones clínicas a partir de 3,3 mg/dL. Con niveles superiores a 5 mg/dL, se produce abolición de reflejos, anomalías en el ECG, hipotensión, depresión respiratoria y coma. La hipermagnesemia puede ocurrir de forma iatrogénica (tratamiento de la preclampsia, uso de soluciones laxantes, tratamiento de intoxicaciones con carbón activado, etc). El uso crónico de laxantes con magnesio en personas con enfermedad renal es una situación de particular riesgo.

Tratamiento de la hipermagnesemia

El tratamiento de la hipermagnesemia leve o moderada, requiere reducir la ingesta de magnesio a un nivel compatible con la capacidad de excreción renal. En casos graves, cuando aparece inestabilidad hemodinámica y debilidad muscular, debe interrumpirse cualquier ingesta de magnesio y administrar 5-10 mEq de calcio en 5-10 min que ejerce un efecto antagonista junto con hidratación intensa y, si es necesario, hemodiálisis.

OLIGOELEMENTOS MINERALES O ELEMENTOS TRAZA

Introducción

El organismo humano contiene pequeñas cantidades de otros minerales que participan en multitud de procesos metabólicos y que, junto con

las vitaminas, agrupamos bajo la denominación de oligoelementos. Los micronutrientes minerales pueden clasificarse atendiendo a dos tipos de funciones principales: actividad enzimática (actuando como coenzimas o como activadores de determinadas reacciones químicas) o actividad directa propia en distintas rutas metabólicas.

El interés por caracterizar los requerimientos de micronutrientes en nutrición clínica, parte de la base del reconocimiento de que son elementos necesarios no solo para prevenir los síndromes carenciales clínicamente relevantes si no que, además, estos nutrientes pueden jugar un papel en procesos metabólicos que pueden no ser muy aparentes en términos de estructura y/o función tisular, pero que contribuyen al mantenimiento global de la salud e influir en el curso de múltiples condiciones patológicas y que genéricamente englobamos con los términos de "depleción de reservas o de "déficit subclínico". Por otra parte, las técnicas de nutrición artificial en pacientes que requieren apoyo nutricional artificial prolongado, han permitido poner de relieve síndromes carenciales de diversos micronutrientes no incluidos previamente en las mezclas utilizadas y han permitido la caracterización de síndromes carenciales o funciones metabólicas hasta ahora poco conocidas.

Conocer los niveles corporales óptimos de los diversos micronutrientes es difícil ya que, en la mayoría de los casos, no disponemos de un test de laboratorio sensible, preciso y específico que nos permita conocer cuál es su *status* nutricional. En algunas ocasiones, los niveles plasmáticos pueden ser una buena referencia (p. ej., selenio, manganeso, cromo) pero en el resto de casos, las correlaciones analíticas son más complejas, mediadas por cambios en las proteínas transportadoras, el equilibrio ácido-base, reactivos de fase aguda o por interacciones con otros micronutrientes.

En la [tabla VII](#) aparecen las acciones bioquímicas principales, las recomendaciones de ingesta oral/enteral y las dosis recomendadas para nutrición parenteral de los principales micronutrientes¹⁶.

Hierro

El hierro es un elemento presente en todas las células vivas y está reconocido desde hace si-

TABLA VII Oligoelementos minerales o elementos traza ¹⁶				
	Función	Déficit	Ingesta oral recomendada	Aporte parental recomendado
Zinc	Síntesis proteica Diferenciación celular	Alteración en el crecimiento Pérdida de cabello Dermatitis Inmunodepresión	10-15 mg/d	3-6 mg
Hierro	Trasporte de oxígeno Trasporte de electrones	Anemia hipocroma	8-15 mg	1,2 mg
Cobre	Síntesis de colágeno Antioxidante	Sangrado subperióstico Anemia Arritmias	1,2-3 mg	0,5-1,3 mg
Selenio	Antioxidante Síntesis de hormonas tiroideas Inmunidad	Miocardopatía Miopatía esquelética Distrofia ungueal	70 mcg	30-60 mcg
Manganeso	Antioxidante	Anemia Dislipemia	1,4-5 mg	0,2-0,3 mg
Cromo	Metabolismo de carbohidratos	Intolerancia a los CHO Pérdida de peso Neuropatía periférica	50-200 mcg	10-20 mcg
Molibdeno	Metabolismo de aminoácidos Síntesis de purinas	Alteración metabólica en aminoácidos azufrados Taquicardias Defectos visuales	50-400 mcg	20 mcg
Yodo	Hormonas tiroideas	Hipotiroidismo Bocio Cretinismo	150-200 mcg	130-150 mcg
Flúor	Mineralización de hueso y diente	Caries	1,5-4 mg	¿?

glos como una sustancia esencial para la salud. Participa en numerosas reacciones bioquímicas involucradas con el transporte y almacenamiento del oxígeno, la producción de ATP, la síntesis del ADN y el transporte de electrones. En el organismo hay 2-4 g de hierro, con diferencias sustanciales entre sexos.

El hierro de los alimentos se encuentra en forma hemo (carne, pescado, vísceras, marisco) en, aproximadamente, un 20% del hierro en una dieta promedio del que se absorbe un 40%, más eficiente que el hierro no hemo (vegetales) con un porcentaje de absorción bajo y variable en función de otros componentes de la dieta que permitan mantenerlo en estado ferroso, lo que facilita su absorción. Las necesidades diarias de ingesta de hierro son 10-20 mg/d.

Después de su absorción, y en función de las necesidades corporales, es transportado a la sangre por la transferrina hasta las células o almacenado en forma de ferritina y, a más largo plazo, como hemosiderina insoluble. La presencia de reactantes de fase aguda bloquea el transporte de hierro como mecanismo de defensa, por lo que la medida de los niveles plasmáticos de hierro no es un buen indicador del *status* de este mineral.

A pesar de los mecanismos homeostáticos para conservar el hierro corporal de forma eficiente, la deficiencia ocurre cuando la ingesta no es capaz de suplir las necesidades fisiológicas y las reservas corporales se agotan. Los grupos de riesgo para desarrollar deficiencia de hierro incluyen a las mujeres premenopáusicas, los

niños, los ancianos hospitalizados a los que se realiza múltiples extracciones analíticas, las personas con pérdidas gastrointestinales, diversos estados de malabsorción, el cáncer gástrico o de colon y los procedimientos quirúrgicos complejos sobre el aparato digestivo. Globalmente, podemos resumir que, cualquier situación clínica que curse con pérdidas de sangre, malabsorción intestinal de hierro o déficit en la ingesta, aumenta el riesgo de padecer anemia ferropénica, que se considera la deficiencia nutricional más prevalente del mundo¹⁷.

Las manifestaciones clínicas del déficit de hierro suelen ser insidiosas (fatiga, palidez cutáneo-mucosa) que progresan hasta disnea de esfuerzo, taquicardia, palpitaciones, angor e insuficiencia cardíaca. Manifestaciones neuromusculares como cefalea, vértigo, calambres, sensibilidad al frío o gastrointestinales del tipo anorexia, náuseas, estreñimiento, así como irregularidades menstruales y pérdida de la libido. La OMS ha hecho énfasis en que carencias leves de hierro tienen influencia en la eficiencia laboral de las personas adultas y en el desarrollo psicomotor infantil.

Las causas más frecuentes de déficit de hierro (con o sin anemia) son: la baja ingesta de hierro biodisponible (particularmente en épocas de crecimiento, embarazo y lactancia), los embarazos de repetición, la menstruación, las pérdidas digestivas crónicas (incluidas las parasitosis) y la malabsorción intestinal (incluida la cirugía bariátrica).

Dada la extrema variabilidad en los niveles séricos de hierro en respuesta a las distintas situaciones clínicas (inflamación, desnutrición), el diagnóstico del déficit de hierro se basa en la combinación de diversos test de laboratorio (Tabla VIII).

Tratamiento del déficit de hierro

Además de la corrección de la causa, en la medida de lo posible, el tratamiento con sales de hierro es seguro, barato y eficaz (sulfato ferroso 80-200 mg/d), aunque, en numerosas ocasiones, la tolerancia al hierro oral no es buena. Estudios previos indicaban que la administración concomitante de hierro con ácido ascórbico podría favorecer su absorción, ya que mantendría mayor proporción de hierro como sal ferrosa, pero es-

TABLA VIII

Diagnóstico del déficit de hierro¹⁸

- A. Déficit de hierro que afecta a la hematopoyesis
- Hemoglobina (Hb) < 12-16 g/dL
 - Volumen corpuscular medio (MCV) < 80 fL
 - Hemoglobina corpuscular media (MCH) < 28 pg
 - Hematíes hipocrómicos > 5%
 - Contenido en hemoglobina de los reticulocitos (CHr) < 28 pg
- B. Deplección de hierro corporal
- Hierro sérico (valor normal) 50-180 mg/dL
 - Transferrina (valor normal) 200-360 mg/dL
 - Saturación de transferrina <20%
 - Ferritina <30 ng/mL
- C. Otros parámetros necesarios para completar el diagnóstico
- Niveles de vitamina B12 valor normal) 270 pg/mL
 - Folato sérico (valor normal) 3 ng/mL
 - Proteína C-reactiva (CRP) (valor normal) < 0,5 mg/dL
 - Creatinina (valor normal) 0,5-1,3 mg/dL

tudios recientes han demostrado que dicha coadministración podría ocasionar toxicidad gastrointestinal importante. Asimismo, se recomienda la ingestión fuera de las comidas para aumentar la absorción pero esto aumenta la intolerancia digestiva y, por tanto, disminuye la adherencia al tratamiento

Por otra parte, la administración de inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, calcio, tetraciclinas o determinados alimentos conteniendo fibra (fitatos) o compuestos fenólicos (café, té) interfieren con su absorción. El hierro no absorbido genera una amplia variedad de radicales de oxígeno que son responsables de la intolerancia digestiva (náuseas, flatulencia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, heces negras). Con el fin de evitar estos efectos, se han diseñado otras sales de hierro y/o preparados con dosis más bajas de hierro que presentan resultados dispares y una relación coste-efectividad dudosa.

En determinadas situaciones patológicas crónicas (p. ej., obesidad, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, cáncer, etc) o en presencia de inflamación aguda (traumatismo, posoperatorio, infección) la utilidad de

la administración oral de hierro es bastante limitada y la pequeña cantidad que se absorbe puede ser “secuestrada” por el sistema retículo endotelial.

En estas situaciones, junto con el lapso de 2-3 semanas que tarda en iniciarse la mejoría de la cifra de hemoglobina con la administración oral de hierro, el uso de preparados *iv.* (que evitan el bloqueo del hierro en enterocitos y macrófagos) ha surgido como una alternativa segura y efectiva en el tratamiento de la anemia ferropénica. El déficit total de hierro puede calcularse usando la fórmula de Ganzoni:

$$\begin{aligned} \text{Déficit total de hierro (mg)} &= \text{Peso (kg)} \\ &\times [\text{Ideal Hb-Actual Hb}] \text{ (g/dL)} \times 0,24 \\ &+ \text{depósito de hierro (500 mg)} \end{aligned}$$

Los nuevos preparados de hierro *iv.*, como la carboximaltosa férrica, son seguros, fáciles de utilizar y permiten administrar hasta 1.000 mg en una sola sesión, proporcionando así una excelente herramienta para tratar o prevenir el déficit de hierro en estos pacientes¹⁸.

La intoxicación aguda accidental por hierro causa dolor abdominal y vómitos, cianosis y *shock*. La toxicidad crónica se da en la hemocromatosis y en las situaciones de sobrecarga férrica, en la que se afectan múltiples órganos, ocasionando daño hepático progresivo con cirrosis y degeneración hasta carcinoma hepatocelular, diabetes *mellitus*, piel característica, miocardiopatía con insuficiencia cardíaca, hipopituitarismo y alteraciones mentales. El tratamiento se basa en sangrías terapéuticas o en el uso de quelantes.

YODO

El yodo es un nutriente esencial para todas las especies animales. En los seres humanos el yodo es un sustrato indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas, las cuales, además de tener efectos sobre prácticamente todos los tejidos del organismo, son fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central.

El ser humano necesita para su normal desarrollo y crecimiento y para la conservación de la salud cantidades muy pequeñas de yodo, entre 90 y 290 microgramos diarios. Sin embargo, como el yodo no puede ser almacenado en el

organismo durante periodos de tiempo muy prolongados, es necesario que exista un suministro regular de este micronutriente.

La consecuencia más visible y más frecuente de la deficiencia nutricional de yodo es el bocio endémico, pero los efectos más dañinos son los que afectan al desarrollo del sistema nervioso central del feto y del niño pequeño. La deficiencia de yodo durante el periodo de desarrollo cerebral, puede producir daño cerebral irreversible y retraso mental.

Trastornos por déficit de Yodo (TDY)¹⁹

En la actualidad, la deficiencia nutricional de yodo constituye la principal causa simple de retraso mental prevenible en el mundo. El término TDY abarca el amplio espectro de los efectos causados por la deficiencia de dicho nutriente sobre el crecimiento y desarrollo humanos, incluyendo bocio endémico a todas las edades, daño cerebral irreversible en el feto y en el niño y retraso mental, alteraciones de la función mental asociadas a tiroxinemias bajas en niños y adultos (función cerebral subóptima), retraso del desarrollo físico en niños y adolescentes y trastorno de las funciones reproductoras, así como incremento de la frecuencia de abortos y de la mortalidad perinatal. También constituye un TDY el hipertiroidismo inducido por cantidades suprafisiológicas de yodo en las personas adultas que presentan bocio multinodular en las que se utilizan contrastes yodados en pruebas diagnósticas²⁰, producido por una deficiencia nutricional crónica previa a dicho micronutriente.

Los TDY constituyen un gran problema de salud pública a escala mundial y un desafío internacional en el campo de la nutrición. Se estima que, en la actualidad, la mitad de la población mundial (aproximadamente 3.000 millones de personas) vive en áreas en las que existe riesgo de padecer TDY. Sin embargo, durante los últimos 50 años, y especialmente durante los últimos 15, muchos países han conseguido realizar importantes progresos en la prevención y el control de los TDY.

En los estudios epidemiológicos realizados en los últimos cinco años se sigue observando la existencia de bocio endémico, pero su prevalencia se ha reducido notablemente y la media y mediana de la yodurias de los escolares ha al-

canzado el intervalo 100-199 mcg/L. Sin embargo, aún no se ha estudiado el estado nutricional de yodo de la población de numerosas zonas de España. En contraste, los datos disponibles sobre situación nutricional de yodo de las mujeres gestantes en algunas zonas de España resultan muy preocupantes por haber hallado yodurias muy bajas, con medianas y medias menores a 100 mcg/L, consiguiéndose mejorar la situación nutricional de yodo a lo largo de la gestación mediante el consumo de sal yodada más la utilización de suplementos de yodo.

Las necesidades de yodo varían con la edad y con la situación fisiológica de los seres humanos. En la **tabla IX** se indican las ingestiones diarias de yodo recomendadas por diferentes organismos internacionales.

Máximo nivel tolerable del yodo

El Consejo de la Alimentación y Nutrición del Instituto de Medicina de EE.UU. define como máximo nivel tolerable de yodo la cantidad máxima diaria de yodo ingerida que probablemente no tenga riesgo de producir efectos adversos para la salud de la mayoría de las personas (**Tabla X**).

OTROS ELEMENTOS

Cromo

La deficiencia de cromo se asocia con pérdida de peso, neuropatía periférica e intolerancia a la glucosa que revierte rápidamente tras la

TABLA IX Ingestiones diarias de yodo recomendadas por el Consejo Internacional para la Lucha contra los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCIDD), el UNICEF y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ¹⁹		
Grupo de población	Edad	Ingestión diaria recomendada de yodo (ug)
	Años	Ingesta diaria recomendada (mcg)
Niños pequeños	0-5	90
Escolares	6-12	120
Muchachos y muchachas y hombres y mujeres	>12	150
Mujeres embarazadas y madres que amamantan		200

TABLA X Niveles máximos de ingesta de yodo ¹⁹		
Grupo de población	Edad (años)	Máximo nivel tolerable de yodo (*) (mcg/24 h)
Lactantes	0-1	NE (**)
Niños y niñas	1-3	200
	4-8	300
Muchachos y muchachas	9-13	600
	14-18	900
	>18	1.100
Mujeres embarazadas		900
Madres que amamantan		1.100

(*) Se refiere a la ingestión total de yodo a través de la alimentación y de suplementos del micronutriente.

NE (**) No está establecido el máximo nivel tolerable de yodo en el caso de los lactantes, en quienes las únicas fuentes de yodo deberían de ser la fórmula y los alimentos para evitar una ingestión excesiva del oligoelemento.

administración de mezclas de NPT que contengan este elemento.

La toxicidad por cromo se debe a contaminación industrial y cursa con úlceras crónicas en las manos y/o perforación de tabique nasal y mayor incidencia de cáncer de pulmón si la inhalación crónica se produce a partir de compuestos hexavalentes de cromo.

Cobre

Se encuentra en todos los tejidos y fluidos corporales y participa fundamentalmente en los procesos de transferencia de electrones, antioxidantes, factores de coagulación y metabolismo de los aminoácidos. Su homeostasis está regulada a partir de la absorción duodenal mediante transporte activo saturable facilitada por el pH ácido gástrico y dificultada por la presencia de caseína, fitatos, ácido ascórbico o cationes divalentes (Zn). El hígado ocupa un papel central en el metabolismo del cobre, vehiculándolo al resto de los tejidos unido a la ceruloplasmina y eliminando el excedente por vía biliar.

La medición de los niveles plasmáticos de Cu es un buen indicador del *status* de este mineral, aunque puede estar enmascarado por cierto papel de la ceruloplasmina como reactante de fase aguda o durante el embarazo, por lo que se ha recurrido a la medición de la actividad enzimática de la ceruloplasmina como mejor indicador de deficiencia.

Las recomendaciones de ingesta diaria son de 900 -1.200 mcg/d y la dosis máxima tolerable se ha establecido en 10.000 mcg/d para la persona adulta.

Las manifestaciones clínicas de deficiencia de cobre solo aparecen en casos graves y son inespecíficas (anemia, neutropenia, alteración del crecimiento y alteraciones óseas) dentro de cuadros de malabsorción como la enfermedad celíaca, fibrosis quística o el síndrome de intestino corto. En personas con diarrea crónica, fístulas biliares o intestinales de alto débito o resecciones intestinales extensas (cirugía bariátrica malabsortiva) debe tenerse en cuenta la posibilidad de una deficiencia de cobre. La renutrición en niños muy desnutridos es una causa frecuente de déficit de cobre por las elevadas necesidades de este metal en periodos de crecimiento acelerado.

La sobrecarga de cobre se da en la enfermedad de Wilson (defecto autosómico recesivo en el metabolismo hepático del cobre) y en la toxicidad ambiental crónica por contaminación a partir de recipientes de alimentos.

Zinc

El zinc participa en reacciones catalíticas claves (fosfatasa alcalina, anhidrasa carbónica, alcohol deshidrogenasa), en funciones estructurales (metaloproteínas) y de regulación de genes. Asimismo, la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular y la inmunidad precisan de la participación de este metal.

La absorción de zinc precisa de la acción del pH bajo gástrico y diversos enzimas hidrolíticos digestivos para facilitar su absorción en duodeno y yeyuno, regulado por la metalotioneína. La presencia de calcio o de fitato dificulta la absorción. Circula por la sangre unido a la albúmina hasta el hígado, que almacena y regula los niveles corporales. Los niveles plasmáticos de zinc se reducen en presencia de reactantes de fase aguda, por lo que no son valorables para evaluar su *estatus* nutricional en estas circunstancias. La mayoría del zinc corporal es intracelular, unido a proteínas o a ácidos nucleicos y la eliminación se realiza por vía digestiva, renal y cutánea.

La deficiencia puede ser difícil de diagnosticar. En casos graves se asocia a enanismo, hipogonadismo, anemia, hepatoesplenomegalia, sequedad cutánea y letargia y se diagnosticó por primera vez asociada a geofagia. Manifestaciones de deficiencia más leve son la hipogeusia, el retraso en el crecimiento intrauterino y posnatal, diversos grados de inmunodeficiencia, alteraciones cutáneas, glositis, fotofobia y retraso en la curación de las heridas. Los pacientes de riesgo padecen síndrome de intestino corto, alcoholismo, pancreatitis crónica, cirrosis hepática, fístula intestinal crónica, NPT prolongada sin suplementación de zinc, uso de quelantes y el síndrome de acrodermatitis enteropática. La deficiencia de zinc puede dificultar la movilización hepática de la vitamina A.

El déficit agudo de zinc, particularmente en pacientes con NPT prolongada, da lugar a diarrea, dermatitis periorificial y en palmas (pústula estéril), depresión y alopecia.

El tratamiento estándar del déficit de zinc (niveles plasmáticos inferiores a 60 mcg/ml en presencia de PCR y albúmina normales) se realiza con cápsulas de sulfato de zinc (220 mg/d). En NPT se administran 6-10 mg/d.

El riesgo de sufrir intoxicación está en la contaminación de envases de alimentos procesados o en el uso prolongado sin control de suplementos de zinc que puede producir clínica digestiva (vómitos, diarrea), inmunodepresión y disminución de los niveles de HDL.

Selenio

Se han descrito dos síndromes por déficit de selenio, la miocardiopatía (enfermedad de Keshan) y la alteración de los cartílagos de crecimiento con enanismo y degeneración osteoarticular (enfermedad de Kashin-Beck) en áreas de China con suelos extremadamente pobres en selenio (aunque también en yodo). Cuando un paciente sometido a NPT prolongada no recibe aporte de selenio desarrolla miocardiopatía con áreas de necrosis miocárdica, dolores musculares, macrocitosis, discromotriquia y uñas blanquecinas. En nuestro medio, este grupo de pacientes es el único de riesgo conocido para desarrollar un cuadro carencial de este elemento.

Signos de consumo excesivo de selenio en suplementos alimenticios de venta libre pueden dar lugar a pérdida de pelo y uñas, lesiones cutáneas y polineuropatía.

Flúor

El flúor no es un elemento esencial en nutrición humana. Su papel se limita a reforzar la mineralización ósea y la dureza del esmalte dentario. En áreas con ingesta deficitaria de flúor la frecuencia de caries dental es mayor y la fluoración del agua (1 ppm) o la suplementación de la pasta dentífrica reduce considerablemente la incidencia de esta.

El exceso de flúor se conoce como fluorosis y puede producirse cuando la fluorización de agua supera las 10 ppm ocasionando alteraciones dentales (dientes moteados con manchas parcheadas permanentes de color blanco, marrón o amarillo). En casos extremos, la ingestión

crónica de cantidades excesivas de flúor ocasiona osteoporosis y dolor articular crónico.

Manganeso

La deficiencia de manganeso es muy rara y las manifestaciones clínicas son pérdida de peso, dermatitis, náuseas y vómitos, cambios en el color y alteración del crecimiento del cabello. En experimentación animal, se ha demostrado, en todos los casos, alteración de la capacidad reproductiva, detención del crecimiento y alteraciones neurológicas graves, por lo que se recomienda la inclusión de pequeñas dosis de manganeso en todas las soluciones de nutrición parenteral y enteral. De especial interés es la sobredosis, normalmente por contaminación ambiental (minería, industria) y en el material o los fármacos para administración intravenosa. Los síntomas pueden ser inespecíficos (insomnio, depresión, anorexia, debilidad, artralgias) o simular a los de otras enfermedades (enf. de Parkinson, enf. de Wilson, encefalopatía hepática) al acumularse el manganeso en los ganglios basales, lo que se detecta por hiperintensidad característica en la RMN.

Dada que la principal vía de excreción es biliar, la colostasis asociada a la NPT prolongada, ha hecho que la cantidad recomendada en el paciente estándar se haya disminuido. Cuando se interrumpe la administración, los niveles plasmáticos de manganeso pueden tardar semanas o meses en bajar.

Molibdeno

Además del raro trastorno autosómico recesivo que ocasiona alteraciones en la xantinaoxidasa y la sulfito oxidasa que tienen al molibdeno como cofactor, el déficit de este elemento solo se ha documentado con el uso de NPT prolongada sin molibdeno, que ocasionó taquicardia, taquipnea, ceguera nocturna y escotoma central, náuseas y vómitos, desorientación, letargia y coma. Los síntomas reversionaron con 300 mcg/d de molibdeno que consiguió normalizar la hiperexcreción de metionina que puede usarse como marcador del déficit.

La intoxicación por molibdeno da lugar a síntomas de hiperuricemia/gota aunque es un fenómeno muy infrecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Algoritmo de Tratamiento de la Hiponatremia. Madrid; 2012 p. 1-8. Available from: <http://www.seen.es/pdf/guias/otras/algoritmo-hiponatremia-2012.pdf>
2. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2010 Feb 18;362(7):590-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3066566&tool=pmcentrez&rendertype>
3. Quílez J, Salas-Salvadó J. Salt in bread in Europe: potential benefits of reduction. *Nutrition reviews*. 2012 Nov;70(11):666-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23110645>
4. Passmore R, Eastwood M. Water and electrolites. In: Passmore R, Eastwood M, editors. *Davidson and Passmore Human Nutrition & Dietetics*. 2ª ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. p. 93-102.
5. Victora CG, Bryce J, Fontaine O. Reducción de la mortalidad por diarrea mediante la terapia de rehidratación oral. WHO. Geneve. 2001; Available from: <https://apps.who.int/bulletin/digests/spanish/number4/bu0747.pdf>
6. Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. *American journal of nephrology*. 2012 Jan;36(1):97-104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22739333>
7. Pérez-Llamas F, Gil Hernández A, Zamora Navarro S. Calcio, fósforo, magnesio y flúor. *Metabolismo óseo y su regulación*. En: Gil Hernández A, editor. *Tratado de Nutrición: Tomo I. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición*. 2ª edición. Madrid: Ed. Panamericana; 2010. p. 641-69.
8. Ross a C, Manson JE, Abrams S a, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Jan ;96(1):53-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3046611&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Hei. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012 Jun;98(12):920-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626900>
10. Amado Señarís J. Hipercalcemia. En: Ballesteros Pomar M, Corcoy Pla R, Riobó Serván P, Salvador Rodríguez J, Cano Rodríguez I, editores. *Manual del residente de endocrinología y nutrición*. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2009. p. 175-86.
11. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *American journal of kidney diseases*. 2012 Oct;60(4):655-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863286>
12. Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Síndrome de realimentación. *Farmacia Hospitalaria*. 2009 Jul;33(4):183-93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130634309721634>
13. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998;352:391-6.
14. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Sep;36(5):405-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762246>
15. Alfaro Martínez JJ, Botella Romero F, Lamas Oliveira C, Hernández López A. Severe hypocalcemia secondary to hypomagnesaemia, successfully treated by self-administered subcutaneous magnesium. *Nutr. Hosp*. 2009;24(3):354-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721910>
16. Shenkin A, Allwood M. Trace elements and vitamins in adult intravenous nutrition. In: Rombeau J, Rolandelli R, editors. *Clinical Nutrition. Parenteral Nutrition*. 3ª Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 60-79.
17. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutrition in clinical practice*. 2009;23(2):128-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390780>
18. Muñoz M, Botella Romero F, Gómez-Ramírez S, Campos A, García Erce A. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients : causes , diagnosis and proper management. *Nutr Hosp*. 2009;24(6):640-54.
19. Arrizabalaga Abásolo JJ. Nutrición y yodo. En: Amarilla M, Arena J, Arrizabalaga JJ, Díaz-Cadóniga FJ, Donnay S, Escobar del Rey F, Mateu S, Morreale G, Muñoz J, editores. *Yodo y Salud en el siglo XXI*. Madrid: European Pharmaceutical Law Group S.A.; 2004. p. 217-72.
20. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives of internal medicine*. 2012 Jan 23;172(2):153-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271123>

Vitaminas y antioxidantes

PEREIRA CUNILL, JOSÉ LUIS

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

GARCÍA LUNA, PEDRO PABLO

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Correspondencia: jpereira@cica.es

Conceptos clave

- ✓ El estrés oxidativo está causado por la acumulación en el organismo de radicales libres, y está implicado en una gran variedad de procesos patológicos como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer y envejecimiento. La sobreproducción de radicales libres conduce a un desequilibrio entre la formación de radicales libres y los mecanismos de defensa antioxidantes, pues por la alta inestabilidad atómica de los radicales libres colisionan con biomoléculas, oxidándolas, y alterando la función de estas biomoléculas a nivel celular e induciendo un estrés oxidativo.
- ✓ Puesto que los mecanismos protectores antioxidantes son cruciales para inhibir el estrés oxidativo, la investigación sobre el papel que pueden tener los antioxidantes en la dieta han recibido mucha atención en las dos últimas décadas. En este capítulo vamos a revisar el papel como antioxidante de la vitamina C, la vitamina E, los carotinoides, los polifenoles y el coenzima Q10, así como sus propiedades antiinflamatorias y antitumorales en base a estudios in vitro y estudios clínicos, así como los posibles riesgos y beneficios para la salud. De los datos que tenemos en la literatura médica, si bien existe una clara relación epidemiológica entre el papel preventivo de los antioxidantes en el cáncer y en diversas enfermedades cardiovasculares y degenerativas, no existen hasta el momento evidencias científicas claras que recomienden su suplementación como terapia estándar en este tipo de enfermedades.

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo está causado por la acumulación en el organismo de radicales libres, y está implicado en una gran variedad de procesos patológicos como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer y envejecimiento.

Se consideran radicales libres a aquellas moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo. Esta configuración espacial les hace muy inestables y extraordinariamente reactivos, con una gran capacidad de combinarse con carbohidratos, lípi-

dos, proteínas y ácido nucleicos causando un daño en las membranas celulares y en el ADN del núcleo. Se sabe que aproximadamente entre el 1%-3% del oxígeno consumido¹ por el cuerpo es transformado en la cadena respiratoria mitocondrial en un tipo de radicales libres, denominados especies reactivas de oxígeno (ERO), que están representado por el radical superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); de estos tres radicales libres el más dañino es el radical hidroxilo por su alta reactividad; el peróxido de hidrógeno, aunque no es propiamente un radical libre, induce la producción de radicales

hidroxilos en presencia de hierro. Otros radicales libres son los llamados especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERON) que son derivadas del óxido nítrico (NO) producido por la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa 2 (NOS2) mitocondrial², y que reaccionan con los radicales superóxido generando peroxinitrito, y que inducen nitración de proteínas y peroxidación lipídica.

Existen cuatro fuentes endógenas de producción de radicales libres que se han identificado³:

- En la mitocondria a través de la fosforilación oxidativa.
- En los leucocitos polimorfonucleares; pues en los procesos inflamatorios son activados por citoquinas y complemento, generando radicales hidroxilos en presencia del hierro.
- En los peroxisomas que producen fundamentalmente peróxido de oxígeno.
- A través del sistema enzimático citocromo P-450 que actúan en la oxidación de los ácidos grasos polinsaturados y producen radicales superóxido a partir del oxígeno.

Estos radicales libres que se producen en el metabolismo, son convertidos por diversas enzimas corporales como la superóxido-dismutasa, catalasa, y glutatión-peroxidasa⁴, suponiendo un mecanismo de defensa celular frente al estrés oxidativo. La sobreproducción de radicales libres en los sistema biológicos conducen a un desequilibrio entre la formación de radicales libres y los mecanismos de defensa antioxidantes, pues por la alta inestabilidad atómica de los radicales libres colisionan con biomoléculas y le sustraen un electrón, oxidándola, y alterando la función de estas biomoléculas a nivel celular e induciendo un estrés oxidativo.

En el caso de los lípidos⁵ (ácidos grasos polinsaturados), los radicales libres dañan las estructuras ricas en ellos como las membranas celulares y las lipoproteínas. En las primeras se altera la permeabilidad conduciendo al edema y la muerte celular y en la segunda, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) favoreciendo la génesis de la placa ateromatosa; además, durante la oxidación lipídica por los radicales libres, el ácido graso oxidado, se convierte en radical de ácido graso con capacidad de oxidar a otra molécula vecina, con lo que se propaga y perpetúa el proceso oxidativo, lo que se conoce

como peroxidación lipídica. En las proteínas⁶ se oxidan preferentemente los aminoácidos (fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina) y como consecuencia, se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos e impiden el normal desarrollo de sus funciones (transportadores iónicos de membranas, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, etc.).

Otra molécula que es dañada por los radicales libres es el ADN⁷; el daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte o la pérdida de expresión por daño al gen específico.

Hay una asociación clara entre estrés oxidativo y envejecimiento así como con el desarrollo de diversas enfermedades: cáncer, arteriosclerosis, diabetes *mellitus* tipo 2, cataratas y enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson)⁸, aunque los mecanismos de la radicales libres en la fisiopatología de estas enfermedades todavía no están suficientemente aclarado. Aparte de los efectos perjudiciales de los radicales libres durante el estrés oxidativo, estas sustancias también cumplen diversas funciones fisiológicas como activación de factores de transcripción, que regulan la expresión de numerosos genes implicados en la crecimiento, proliferación y diferenciación celular, y también participan dentro de los macrófagos y neutrófilos en la destrucción de los agentes infecciosos y en la respuesta inmune³.

Puesto que los mecanismos protectores antioxidantes son cruciales para inhibir el estrés oxidativo, la investigación sobre el papel que pueden tener los antioxidantes en la dieta han recibido mucha atención en las dos últimas décadas. En este capítulo vamos a revisar el papel como antioxidante de la vitamina C, la vitamina E, los carotenoides, los polifenoles y el coenzima Q10, así como sus propiedades anti-inflamatorias y antitumorales en base a estudios "*in vitro*" y estudios clínicos, así como los posibles riesgos y beneficios para la salud.

VITAMINA C O ÁCIDO ASCÓRBICO

La vitamina C o ácido ascórbico (Fig. 1) es una vitamina hidrosoluble producida por las plantas

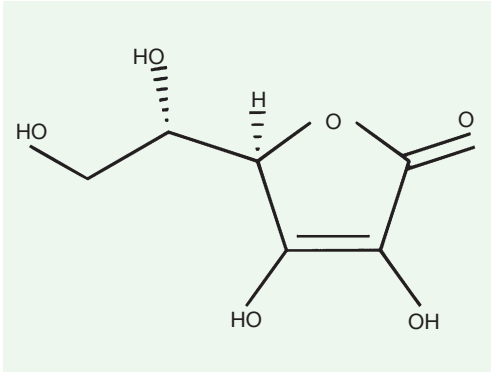


Figura 1. Vitamina C o ácido ascórbico.

y algunos animales, que tiene un alto poder antioxidante, siendo considerada el más importante antioxidante en el medio extracelular. Es una vitamina esencial que no puede ser sintetizada por los humanos, debido a la falta de la enzima gulonolactona oxidada, que es una enzima fundamental para la síntesis de AA a partir de la glucosa. Esta vitamina se halla muy extendida en la naturaleza, pero se encuentra principalmente en los alimentos de origen vegetal, en los que aparece de manera natural bajo dos formas químicas interconvertibles: ácido ascórbico (forma reducida) y ácido dehidroascórbico (forma oxidada); ambas formas poseen acción biológica similar. Se encuentra fundamentalmente en la fruta y la verdura, siendo más escasa en los cereales. Las frutas con mayor contenido en vitamina C son el kiwi, naranja, limón, fresas, grosellas, mango, etc...⁹. Entre los productos animales es escasa, aunque se encuentra en cierta cantidad en el hígado, riñón y cerebro. En la [tabla I](#) se muestran los alimentos ricos en vitamina C. Las raciones dietéticas recomendadas (*Recomendary Dietary Allowances*) o RDA del adulto oscilan entre 75 y 90 mg/día, siendo mayores en sujetos con mayor gasto, como los fumadores. En la [tabla II](#) se muestran los requerimientos nutricionales de vitamina C por edades y sexos. Para la prevención de la aparición de escorbuto una dosis diaria de 10 mg de ácido ascórbico es suficiente, aunque se cree que son mayores las necesidades para mantener, en general, una buena salud, como se muestra en la tabla de requerimientos. Dosis altas de AA de hasta 2 g/día son seguras y no inducen efectos indeseables¹⁰. La principal consecuencia derivada del déficit de vitamina C es el escorbuto, raro en

TABLA I		Alimentos ricos en vitamina C
Alimento	mg/100 g de porción comestible	
Soja fresca	4.000	
Guayaba	273	
Grosella negra, coles y repollo	200	
Perejil	190	
Kiwi	94	
Berro	87	
Zumo de Pomelo	84	
Papaya	82	
Coliflor	67	
Fresa y fresón	60	
Naranjas	50	

países occidentales en los que la dieta suele contener la cantidad mínima necesaria de vitamina C para evitar la enfermedad, si bien se describe frecuentemente en países subdesarrollados. Se caracteriza por un defecto en la formación del colágeno, cuya consecuencia es la fragilidad capilar con las consiguientes petequias y gingivorragias, dolores generalizados, anemia multifactorial por la hemorragia, por disminución en la absorción de hierro y por déficit de folato.

En cuanto a su mecanismo de acción como antioxidante, el AA existe mayoritariamente en forma reducida, como ascorbatomonoanión (AscH⁻) que reacciona con radicales libres para formar un radical ascórbico estable (semihidroascorbato, Asc^{•-}) que puede ser reducido de nuevo a ascorbato por una enzima NADH reductasa. La capacidad de donar electrones hace del AA uno de los principales antioxidantes, protegiendo las membranas celulares contra la peroxidación uniéndose a radicales peroxilipídicos o por la interacción con el radical tocoferol, resultando en la regeneración del α-tocoferol¹¹ ([Fig. 2](#)). La interacción entre la vitamina C y el radical tocoferol tiene lugar en las membranas del lisosoma, localizándose las vitaminas C y E por fuera y por dentro de las membranas, respectivamente.

Debido al efecto de la vitamina C sobre los radicales libres, muchos grupos de investigado-

TABLA II		Ingestas diarias recomendadas de vitamina C para distintas edades y sexos
Edad	Ingestas diarias recomendadas (mg/día)	
Niños		
0-6 meses	40	
7-12 meses	50	
1-3 años	15	
4-8 años	25	
Hombres		
9-13 años	45	
14-18 años	75	
19-30 años	90	
31-50 años	90	
50-70 años	90	
> 70 años	90	
Mujeres		
9-13 años	45	
14-18 años	65	
19-30 años	75	
31-50 años	75	
50-70 años	75	
> 70 años	75	
Embarazo		
< 18 años	80	
19-30 años	85	
31-50 años	85	
Lactancia		
< 18 años	115	
19-30 años	120	
31-50 años	120	

Fuente: *The National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids, 2000. www.nap.edu/openbook/0309069351/html/96.html*

res han focalizado sus esfuerzos en determinar el potencial valor de este compuesto en la prevención del cáncer. Los estudios de Pauling y Cameron de 1970¹², revelaron que altas dosis de vitamina C por vía *iv.*, seguidas de una administración oral por tiempo prolongado, incrementaba la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado. Sin embargo, con posterioridad, dos estudios aleatorizados y doble ciego, comparando altas dosis de vitamina C por vía oral frente a placebo en pacientes con cáncer avanzado no demostró ningún beneficio^{13,14}. Una posible explicación a esta aparente contradic-

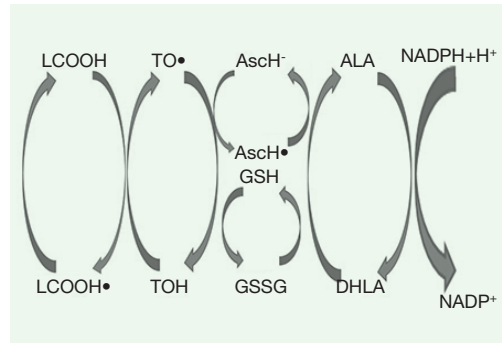


Figura 2. Acción sinérgica de la vitamina E y C durante la peroxidación lipídica.

ción puede deberse a los hallazgos de Padayatty¹⁵ que demostró que la administración oral de vitamina C es inefectiva en conseguir unos niveles plasmáticos adecuados cuando se compara con la administración intravenosa, de forma que con la administración intravenosa se consiguen niveles plasmáticos de vitamina C 70 veces más altos que con la vitamina C por vía oral. Así, solo la vitamina C administrada por vía *iv.* puede ser responsable de su actividad antitumoral y así Chen *et al.*¹⁶, ha demostrado que en determinadas circunstancias, la vitamina C fue capaz de matar a células tumorales. De acuerdo con esta línea Padayatty¹⁷ *et al.*, comunicaron en tres pacientes con cáncer avanzado, una remisión prolongada de su enfermedad neoplásica después de recibir dosis altas de vitamina C por vía *iv.* Dado estos datos, las potenciales propiedades antitumorales de altas dosis de vitamina C debe ser verificadas por estudios clínicos más amplios y con más investigación experimental que nos permita conocer los mecanismos moleculares del efecto antitumoral de dosis altas de vitamina C.

Dada las propiedades antioxidantes de la vitamina C, se ha estudiado ampliamente en estudios caso-control y en estudios de cohorte la relación entre la vitamina C y la enfermedad cardiovascular. Es conocido que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por incremento de la producción de radicales libres durante el estrés oxidativo, juega un importante papel en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular¹⁸. De esta forma, una hipótesis plausible es que los antioxidantes podrían inhibir la oxidación de las LDL, y en consecuencia preve-

nir la formación de la placa de ateroma¹⁹. En un primer estudio de 1978 de Ginter²⁰, la suplementación con dosis farmacológica de vitamina C (500 mg/día) o α -tocoferol (73,5 mg/día) indujo una reducción de colesterol y triglicéridos plasmáticos en animales de experimentación y la deficiencia de vitamina C incrementa las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos. A partir de estos hallazgos, se han ido realizando muchos estudios epidemiológicos para valorar el uso de vitamina C sola o en combinación con otros antioxidantes (vitamina E, β -carotenos, selenio, zinc) en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Como conclusión de todos estos estudios, podemos afirmar que no hay clara evidencia del efecto protector del ácido ascórbico sobre la enfermedad cardiovascular. En el estudio WACS²¹ (*Women's Antioxidant Cardiovascular Study*), la suplementación con vitamina C sola o en combinación con vitamina E o β -carotenos no tuvo efecto sobre los eventos cardiovasculares entre mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular; en otro estudio controlado y aleatorizado con placebo denominado SUVIMAX²² (*Supplementation in Vitamines et Mineraux Antioxydants Study*) la administración de un coctel antioxidante compuesto por vitamina C, vitamina E, β -carotenos, selenio y zinc no afectó a la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de edad media, aunque en este estudio hubo una incidencia menor de cáncer en hombres, pero no en mujeres. En contraste a estos hallazgos, hay diversos trabajos que describen el potencial efecto protector de la vitamina C y de la vitamina E en pacientes con enfermedad cardiovascular, y así, en el estudio ASAP (*Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention Study*) realizados entre hombres fumadores y no fumadores y en mujeres menopáusicas, la suplementación con vitamina C y Vitamina E redujo la progresión de la arteriosclerosis, pero solo en hombres²³, si bien en este ensayo no se pudo comparar cada suplemento vitamínico por separado, de forma que es difícil identificar cuál de los antioxidantes es responsable del efecto terapéutico. De todas formas existen estudios *in vitro*²⁴ que demuestran que el ácido ascórbico incrementa la protección de las membranas celulares contra la peroxidación que realiza la actividad del tocoferol o vitamina E, lo que podría explicar en parte el

beneficio clínico de administrar ambas vitaminas de forma conjunta.

Probablemente, los niveles de vitamina C en personas sanas y dieta normal, son suficientes para ejercer un efecto máximo antioxidante, lo que explica que la mayor parte de los estudios con suplementación de vitamina C no hayan mostrado beneficios tangibles. Además, los niveles bajos de vitamina C que se han encontrado en ancianos, pacientes diabéticos y fumadores, son debidos a un incremento del estrés oxidativo que a un déficit en la ingesta de la vitamina C. En el caso de los fumadores Moller *et al.*²⁵ demostró que la suplementación de vitamina C en fumadores disminuyó el daño oxidativo en el ADN de las células mononucleares.

Otro efecto posible del ácido ascórbico como antioxidante es la protección que puede ejercer contra el daño oxidativo del ADN en el esperma humano, que se ha sugerido como una posible causa de infertilidad masculina, sobre todo en poblaciones con bajo nivel de ácido ascórbico, como ocurre en los fumadores²⁶.

Por último, estudios epidemiológicos ponen de manifiesto el efecto inhibitor de la vitamina C en el desarrollo de la catarata. Ingestas superiores a 300 mg/día disminuyen el riesgo de desarrollar cataratas en un 75%, comparado con dosis inferiores a 125 mg/día. Aunque muchos estudios sugieren un efecto protector de la vitamina C contra el desarrollo de cataratas²⁷, los datos no son consistentes para estimar requerimientos de vitamina C en relación con la protección contra el desarrollo de cataratas en la especie humana.

VITAMINA E

La vitamina E tiene una función antioxidante muy importante, al ser el más potente inhibidor de la peroxidación lipídica²⁸. La vitamina E está ampliamente distribuida en la naturaleza y entre las fuentes alimentarias ricas en dicha vitamina pueden citarse los aceites vegetales (soja, maíz, oliva, semilla de algodón y cártamo), los productos derivados de estos aceites (margarina y mayonesas), el germen de trigo, las nueces y otros cereales, encontrándose también en la yema de huevo. En las plantas se localiza en las hojas y partes verdes, y en los animales en el tejido adiposo. La vitamina E engloba 8 compuestos dife-

rentes denominados α -, β -, γ -, δ -tocoferol y α -, β -, γ -, δ -tocotrienol³ (Fig. 3), siendo el α -tocoferol el más común y biológicamente el que tiene mayor acción vitamínica, y a la única que se le debería aplicar el nombre de vitamina E. La diferencia en la estructura molecular de los tocoferoles y tocotrienoles radica en la estructura de la cadena isoprenoide de la molécula que en los tocoferoles es saturada y en los tocotrienoles es insaturada.

La vitamina E es un antioxidante muy efectivo en la protección de los ácidos grasos insaturados y otras sustancias fácilmente oxidables. Esta función de protección se ejerce tanto *in vitro* (sobre las grasas, aceites y emulsiones grasas alimenticias) como *in vivo* (protegiendo los lípidos de las membranas y las lipoproteínas). Además, los tocoferoles actúan en el organismo estabilizando otras vitaminas, en particular la vitamina A, así como hormonas y enzimas.

Entre las propiedades más destacables de la vitamina E, se encuentran: a) *estabilización de membranas biológicas*: la vitamina E protege la membrana celular, así como las diversas membranas subcelulares, de los efectos de la peroxidación lipídica. Tiene una función de mantenimiento de la estructura de las membranas gracias a la formación de complejos con restos del ácido

araquidónico. El efecto estabilizador de la membrana puede ser independiente de su actividad antioxidante. b) *Agregación plaquetaria*: la vitamina E interfiere con el metabolismo del ácido araquidónico inhibiendo con ello la síntesis de prostaglandinas y, por consiguiente, la agregación plaquetaria. c) *Hemólisis*: el déficit de vitamina E aumenta la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemólisis. d) *Efecto sobre actividades enzimáticas*: la vitamina E puede inhibir la actividad de la creatinina quinasa y xantina oxidasa, y puede contribuir a proteger varias enzimas de la membrana celular contra la oxidación.

Una ingesta oral diaria de 12 a 15 mg equivalentes de α -tocoferol se considera esencial para mantener concentraciones plasmáticas normales de vitamina E en un adulto sano. Esta necesidad aumenta al incrementar la ingesta nutricional de ácidos grasos polinsaturados (0,6-1,8 mg de α -tocoferol por 1 g de ácidos grasos poliélicos), al aumentar la edad y en una gran variedad de estados patológicos. Los valores de ingestas recomendadas para la vitamina E se detallan en la [tabla III](#) por edades y sexos.

En la acción antioxidativa sobre la peroxidación lipídica, el α -tocoferol o vitamina E (TOH) se une a radicales peroxilipídicos (LCOO•) re-

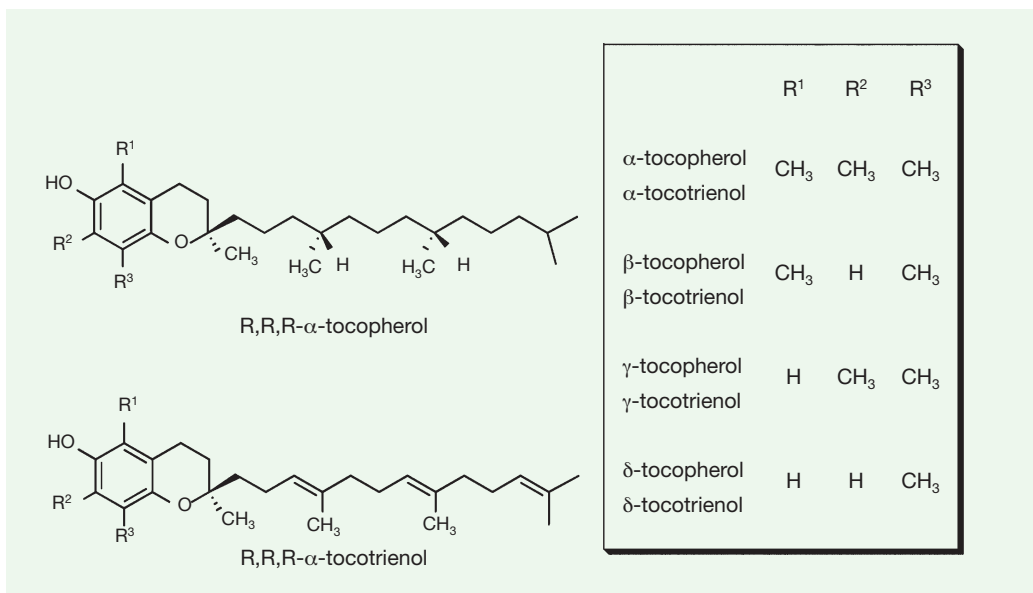


Figura 3. Estructura química del tocoferol y tocotrienoles (Modificado de Wojcik³ et al.).

TABLA III Ingestas diarias recomendadas de vitamina E para distintas edades y sexos

Edad	Ingestas diarias recomendadas (mg/día)
Niños	
0-6 meses	4
7-12 meses	5
1-3 años	6
4-8 años	7
Hombres	
9-13 años	11
14-18 años	15
19-30 años	15
31-50 años	15
50-70 años	15
> 70 años	15
Mujeres	
9-13 años	11
14-18 años	15
19-30 años	15
31-50 años	15
50-70 años	15
> 70 años	15
Embarazo	
< 18 años	15
19-30 años	15
31-50 años	15
Lactancia	
< 18 años	19
19-30 años	19
31-50 años	19

Fuente: *The National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids, 2000. www.nap.edu/openbook/0309069351/html/96.html*

sultando en la formación de LCOOH y TO• que evitan la propagación de más radicales libre mediante la interacción con el AsC^H• permitiendo la regeneración del α-tocoferol (Fig. 3). Gracias a esta capacidad antioxidante sobre las lipoproteínas, puede inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), jugando un papel fundamental en la prevención de la arteriosclerosis, donde las LDL oxidadas interactuando con los macrófagos origina la formación de las células espumosas en la placa de ateroma; también interactúa con citoquinas y factores de creci-

miento que favorece la proliferación e hipertrofia de células en la placa de ateroma²⁹.

Las evidencias de la participación del α-tocoferol como un antioxidante en la prevención cardiovascular está soportado por el *Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)*³⁰, donde los autores demuestran que la suplementación de vitamina E en pacientes con signos angiográficos de aterosclerosis coronaria, redujo la incidencia de muerte súbita y de infarto de miocardio no fatal en un 77%; igualmente, Stampfer *et al.*³¹ en el *Nurses Health Study* demostró que la suplementación con vitamina E por un periodo mayor de dos años, redujo el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero este beneficio se perdía con dosis bajas y con cortos periodos de tiempo de su uso. Sin embargo, otros estudios han mostrado una falta de asociación entre enfermedad cardiovascular y vitamina E, y así en el ensayo clínico HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) evaluaron el efecto de la vitamina E y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares con diabetes *mellitus* y al menos, otro factor de riesgo cardiovascular, sin que se demostrase beneficio clínico en el grupo intervención que recibió vitamina E³².

Aparte de su acción antioxidante, el α-tocoferol influye en el proceso de aterogénesis de diferentes formas. A altas dosis, inhibe la agregación de plaquetas e impide la adhesión de los monocitos en el endotelio vascular; además, modula la transcripción de algunos genes como el de la protein-quinasa C, fosfolipasa A2, colágena y α-tropomiosina³³, de forma que la actividad antiinflamatoria junto con la propiedad antioxidante, puede explicar en parte la positiva asociación entre suplementación de vitamina E y enfermedad cardiovascular en algunos estudios. En un metanálisis que incluyó 15 ensayos clínicos, no se demostró el beneficio de los antioxidantes en la evolución de la enfermedad cardiovascular³⁴; este trabajo incluyó ocho estudios con vitamina E (dosis de 50 a 800 UI/día) y la mayoría de los estudios participaron más de 1.000 participantes y el problema era que había una gran variabilidad en el tipo y grado de la enfermedad cardiovascular, así como en la proporción de sexos en los diferentes trabajos. De todos estos trabajos podemos concluir, que a día de hoy, no existen suficientes bases científicas

para aconsejar el uso clínico de la vitamina E para reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular.

Dado el papel que puede tener el estrés oxidativo en la carcinogénesis, se han realizado estudios experimentales y clínicos para valorar el posible papel protector de la vitamina E contra el cáncer. Estudios en animales sugieren que el α -tocoferol tiene propiedades antitumorales. Neuzil³⁵ *et al.* demostraron que el α -tocoferol succinato suprime el crecimiento del tumor en un 80% en ratones con xenoinjerto de cáncer de colon humano. Más aún, estos autores demostraron que este análogo de la vitamina E induce una apoptosis en varias líneas celulares de cánceres a través de una desestabilización de la mitocondria y del lisosoma y mediante una activación de la enzima caspasa-3. Diversos estudios animales de tratamiento con α -tocoferol en ratones con cánceres de mama, próstata, pulmón y colon han confirmado el potencial efecto antitumoral de la vitamina E³⁶.

Los estudios clínicos en humanos sobre el papel de la vitamina E en la prevención del cáncer son contradictorios y confusos, siendo el cáncer de próstata el más estudiado en relación al posible efecto antitumoral de la vitamina E. En el estudio ATBC (*Alpha-Tocoferol, Betacarotene Cancer Prevention Study*), la suplementación con α -tocoferol redujo en un 32% la incidencia de cáncer de próstata³⁷. Weinstein *et al.*³⁸ comunicaron una relación inversa entre el α -tocoferol y el riesgo de cáncer de próstata, particularmente para la enfermedad avanzada. Sin embargo, en el ensayo PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*), no se confirmó estos hallazgos previos, no habiendo relación entre suplementación de vitamina E y riesgo de cáncer de próstata, aunque de forma particular se describió una reducción del 70% del riesgo de cáncer avanzado de próstata entre los fumadores que había tomado por encima de las 400 UI/día de vitamina E los 10 años previos al estudio³⁹. Igualmente, los datos del estudio CPS-II (*Cancer Prevention Study II*)⁴⁰ y del estudio SELECT⁴¹ (*Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*), indican que la suplementación a largo plazo no han demostrado ningún beneficio clínico sobre la incidencia de cáncer de próstata. Respecto a otros tipos de tumores, en el estudio de Lin *et al.*⁴² no encontraron asociación

entre la ingesta de vitamina E, de forma aislada o conjunta con otras vitaminas en la prevención de ciertos tipos de tumores. Sin embargo, en el *Iowa Women's Health Study* se observó una reducción del riesgo de cáncer de colon con altas ingestas de vitamina E en mujeres con edad inferior a 65 años⁴³.

Aunque la vitamina E inhibe la peroxidación lipídica, la adición de dosis excesiva de vitamina a una emulsión lipídica puede acelerar la peroxidación lipídica *in vitro*⁴⁴. Estudios *in vivo* han demostrado que la administración de vitamina E puede elevar los productos derivados de la peroxidación lipídica en fumadores con una dieta rica en grasa y en ratones puede incrementar el contenido de grasa intrahepática cuando fueron alimentados con una dieta rica en grasa más etanol⁴⁵. Una alta ingesta de vitamina E solo tiene una mínima toxicidad, aunque la coagulación puede verse afectada al interferir con la vitamina K. De todas formas, en el metanálisis de Miller⁴⁶, concluyó el autor que los suplementos con dosis muy altas de vitamina E incrementa la mortalidad de cualquier causa en la población, por lo que podemos concluir que altas dosis de suplementos de vitamina E pueden ser potencialmente dañinos.

CAROTENOIDES

Los carotenoides, que suponen más de 600 pigmentos vegetales liposolubles, están presentes en muchas frutas y verduras, incluyendo α -caroteno (zanahorias, acelgas, calabaza, maíz, pimienta, moras), β -caroteno (zanahorias, albaricoques, mangos, pimiento rojo, col rizada, espinacas, brócoli), licopeno (tomate, sandía, pomelo rosa, papaya, guayaba), β -criptoxantinas (aguacate, naranjas, papaya, maracuyá, pimienta, caqui), la luteína y la zeaxantina (col rizada, espinacas, brócoli, guisantes, coles de Bruselas, col rizada, lechuga, maíz)⁴⁷. De todos ellos, los β -carotenos, que son los mayores precursores de la vitamina A, son los más extensamente estudiados, aunque hay también estudios sobre licopenos y β -criptoxantinas (Fig. 4).

Respecto a las propiedades antioxidantes de los carotenos, ejercen esta acción neutralizando los radicales libres mediante varios mecanismos: uniéndose al radical libre dando lugar a un compuesto estable o mediante transferencia de elec-

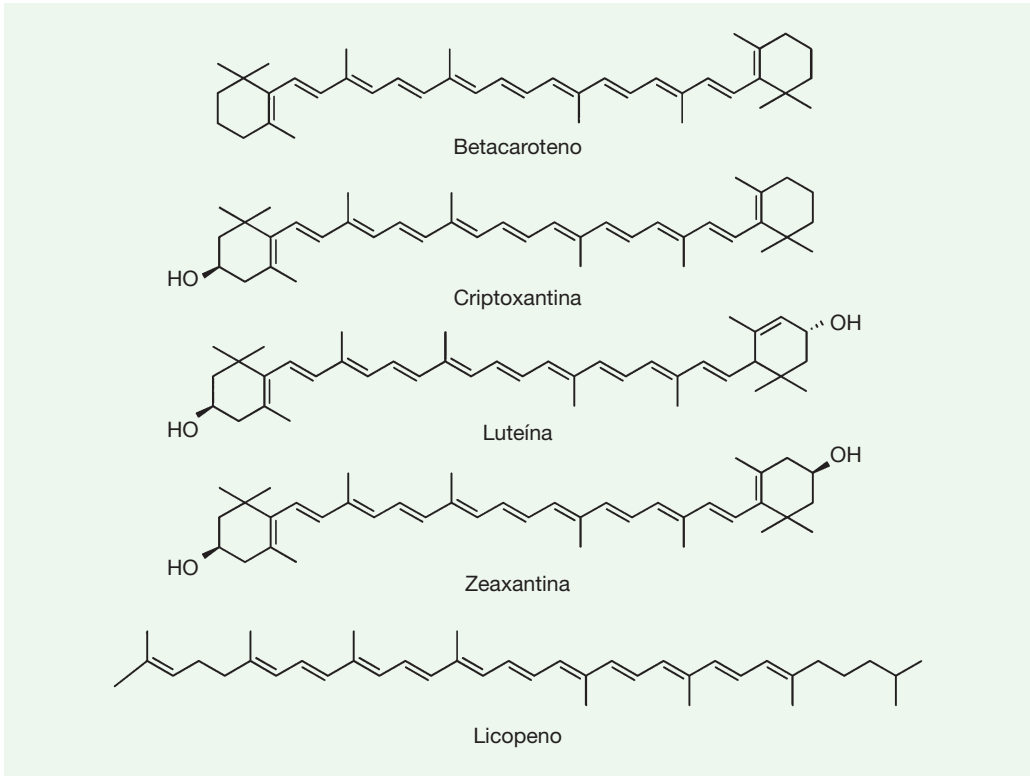


Figura 4. Estructura química de los carotenoides más importantes.

trones, neutralizando el radical libre. Por otra parte, los β -carotenos a nivel *in vitro* han demostrado que son capaces de inhibir la proliferación celular y modular la apoptosis celular y así, Schwartz *et al.*⁴⁸ demostraron la supresión de la proliferación de células de cáncer de pulmón, en un medio enriquecido con carotenos, pero este efecto no se producía sobre células normales. Otros autores han encontrado este efecto en células de melanomas y células de cáncer de colon.

Diversos estudios han examinado la relación entre suplementación de β -carotenos y cáncer. En el caso del cáncer de pulmón los resultados son inconsistentes y variables; en un estudio epidemiológico de 12 años de una cohorte muy grande de médicos estadounidenses la suplementación de β -carotenos no reveló ningún efecto beneficioso sobre la incidencia del cáncer de pulmón⁴⁹. Además, otros estudios con ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la ingesta de β -carotenos se ha asociado

con un incremento de la mortalidad por cáncer de pulmón como fue el caso del *Beta-carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET), donde una combinación de β -carotenos y retinil-palmitato incrementó la incidencia de cáncer de pulmón en un 26% respecto a los controles⁵⁰. En el caso de la suplementación con β -carotenos y cáncer de piel no melanoma y cáncer colon-rectal, de las trabajos publicados, ni existe ningún beneficio ni efectos secundarios sobre la enfermedad neoplásica.

Sin embargo, el *Chinese Cancer Prevention Study*⁵¹ demostró que la suplementación con una combinación de antioxidantes con selenio, vitamina E y carotenos disminuye la mortalidad global por cáncer y en especial la de cáncer gástrico. Se ha sugerido que el efecto positivo de la suplementación con β -carotenos se debe a que la población china objeto del estudio presentaba un estado nutricional más deficiente que en los estudios con occidentales, de forma que las vitaminas y los minerales pudieron tener un efecto

más positivo que en una población con estado de nutrición normal.

Igualmente, en el caso del papel protector de los β -carotenos en la enfermedad cardiovascular los datos son inconsistentes y poco claros. Por ejemplo, en el *Nurses Health Study*, hubo una correlación inversa entre la ingesta alta de β -carotenos y α -carotenos y el riesgo de enfermedad coronaria, no encontrándose esta correlación entre riesgo cardiovascular e ingesta de carotenos entre los fumadores⁵². En el estudio *Rotterdam*⁵³ se evidenció que una alta ingesta de β -carotenos reduce el riesgo de infarto de miocardio en población anciana, lo que también se confirmó en un estudio italiano. Sin embargo, diversos estudios aleatorizados y controlados⁴⁸ con placebo contradicen estos hallazgos e indican la falta de efecto protector del consumo de tomate, sandía, pomelo, y papaya sobre la enfermedad cardiovascular. Estas disparidades pueden ser explicadas porque se tratan de diferentes poblaciones, diferentes dosis y diferentes formas en cómo se suplementan los β -carotenos (solos o asociados a otros antioxidantes).

Recientemente se ha incrementado la atención sobre el licopeno que es un isómero acíclico de β -caroteno que, a diferencia de estos, no exhibe acción provitamina A. A diferencia de las plantas y microorganismos, los humanos no podemos sintetizarlo. Se encuentra presente fundamentalmente en el tomate y sus productos derivados, así como en la sandía, pomelo, papaya y guayaba. Comparado con los β -carotenos y el α -tocoferol, la estructura del licopeno es rica en dobles enlaces conjugados, que hace que tenga mayor afinidad por los radicales libres de oxígeno que otros carotenos⁵⁴, de forma que la ingesta de licopenos puede disminuir la oxidación de lípidos, proteínas y ADN. *In vitro* el licopeno ha demostrado que es más potente inhibidor de la proliferación celular de células tumorales que los α -carotenos y β -carotenos⁵⁵. Con respecto al cáncer de mama, en un estudio prospectivo a gran escala en una población de mujeres de mediana edad y mayores, ni la ingesta dietética de licopeno ni los niveles de licopeno en plasma se asociaron significativamente con mayor riesgo de cáncer de mama⁵⁶. Comparado con los β -carotenos, los estudios sobre la influencia de la suplementación de licopeno sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular son más limita-

dos, si bien hay estudios que demuestran un efecto beneficioso⁵⁷.

POLIFENOLES

Un polifenol es cualquier compuesto que contiene 2 grupos OH unido a un anillo bencénico. Los polifenoles están ampliamente distribuidos en nuestra dieta: vegetales, frutas y bebidas como el vino, cacao y té. Existen varias clases y subclases de polifenoles, que se definen en función del número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenólicos (derivados del ácido hidroxibenzoico o del ácido hidroxicinámico), estilbenos (representado fundamentalmente por el resveratrol), lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides⁵⁸.

Los polifenoles son, en realidad, los principales antioxidantes de la dieta, y su ingesta es 10 veces superior a la de las vitaminas C y E o los carotenoides, siendo altamente efectivos como defensa antioxidante⁵⁹. Los flavonoides como la catequina o la quercetina pueden directamente neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS), como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. El grupo fenólico que poseen puede actuar directamente capturando electrones despareados de las ROS, y genera así especies menos reactivas. Los flavonoides actúan fundamentalmente como tampones, y capturan radicales libres para generar el radical flavínico, mucho menos reactivo, ya que en él los electrones despareados están más deslocalizados. Además, flavonoides como la quercetina pueden quelar iones metálicos de transición como el hierro o el cobre, evitando así la formación de las ROS producidas por la reacción de Fenton⁶⁰. Los polifenoles también pueden interferir con los sistemas de detoxificación celular, como la superóxido dismutasa, la catalasa o la glutatión peroxidasa. Además, estos compuestos pueden inhibir enzimas generadoras de ROS, como la xantina oxidasa y la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa⁶¹.

Estudios epidemiológicos sugieren que una alta ingesta de polifenoles, particularmente flavonoides, se asocia con una disminución de riesgo de enfermedad cardiovascular, algunas formas de cáncer y enfermedades neurodegene-

rativas⁶². Respecto al cáncer, estudios de grandes cohortes confirmaron los hallazgos de los primeros estudios caso-control, fundamentalmente en cánceres gastrointestinales, en especial el cáncer de colon⁶³. Los polifenoles ejercen su efecto antitumoral por una gran variedad de mecanismos: eliminando agentes carcinogénicos, modulando la señal celular en la célula tumoral y promoviendo la apoptosis y modulación de la actividad enzimática⁶⁴.

En cuanto a la relación entre enfermedad cardiovascular y polifenoles, numerosos estudios epidemiológicos y de intervención han sugerido que el consumo regular de una comida rica en polifenoles (frutas, verduras, cacao, té y vino) tiene un efecto cardioprotector en los humanos⁶⁵. Más aún, los metanálisis han indicado que el consumo moderado de vino y de té puede reducir el riesgo cardiovascular un 32%⁶⁶ y 11%⁶⁷ respectivamente. Sin embargo, persiste el debate sobre qué tipo de polifenoles son los más activos y con mejor perfil cardioprotector. Los mecanismos por los cuales ejercen un efecto cardioprotector son múltiples: inducción de mecanismos antioxidantes, disminución de la presión arterial, mejora de la función endotelial y protección de la oxidación a la LDL. Además, se sugiere que un posible mecanismo para la acción de los polifenoles sobre la función vascular, se debe a que es capaz de modular la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa, regulando los niveles de óxido nítrico en el endotelio, facilitando la relajación del músculo liso. En este sentido, el polifenol más estudiado en los últimos años es el resveratrol, del grupo de los estilbenos y muy abundante en la uva, vino y en la granada. Su efecto antioxidante y cardioprotector puede explicar la reducción de la enfermedad cardiovascular asociada al consumo moderado de vino.

Otro aspecto a reseñar es la posible relación entre los polifenoles y las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer. Estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo moderado de vino puede reducir la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, y el consumo de dietas ricas en flavonoides reduce en un 50% el riesgo de demencia. Los flavonoides actuarían protegiendo el cerebro, previniendo el daño neuronal y estimulando la regeneración de neuronas.

COENZIMA Q10

La coenzima Q10 (también conocida como ubiquinona), es una benzoquinona liposoluble presente en la membrana interna mitocondrial de cada célula de nuestro organismo. La Q se refiere al grupo químico quinona, y el 10 al número de subunidades isoprenoideas que tiene (Fig. 5). La coenzima Q10 puede provenir de la dieta o bien formarse mediante síntesis endógena, de forma que la porción benzoquinona de la coenzima Q10 se sintetiza a partir de tirosina, mientras que la cadena isoprenoide se sintetiza a partir de acetil-CoA a través de la ruta del mevalonato (esta ruta también se utiliza en los primeros pasos de la biosíntesis de colesterol)⁶⁸.

La coenzima Q10 interviene en diversas funciones dentro de nuestro organismo. En la mitocondria es un componente de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica, generando energía en forma de ATP, siendo los órganos con un requerimiento más alto de energía, como el corazón y el hígado, los que tienen concentraciones más elevadas de coenzima Q10. Una segunda función es ejercer como antioxidante, fundamentalmente para prevenir la peroxidación lipídica⁶⁹. Por último, también influye en la expresión de genes relacionados con la señalización celular. El coenzima Q10 es altamente lipofílico y prácticamente insoluble en agua. Su absorción y transporte parece ser similar a otros compuestos lipofílicos como la vitamina E. Cuando administramos el coenzima Q10 por vía exógena, se absorbe en el intestino delgado, siendo convertido en el enterocito en la forma reducida ubiquinol y pasa a la circulación sistémica a través del sistema linfático.

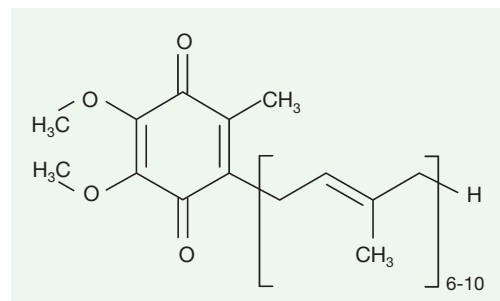


Figura 5. Estructura química del coenzima Q10.

La coenzima Q10 ha sido implicada como terapia potencial para diversas enfermedades, en especial para aquellas en la que está reducida la función mitocondrial. Diversos estudios han demostrado que puede ser útil como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial y enfermedad isquémica coronaria⁷⁰. Los efectos cardiovasculares de la coenzima Q10 se deben a su capacidad de antagonizar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL); también inducen una regulación de los canales celulares en la capa muscular del vaso y mejora también la función endotelial⁷¹. Se cree que el aumento de los niveles de la coenzima Q10 puede mejorar la disponibilidad de óxido nítrico a nivel endotelial, previniendo su oxidación⁷², y favoreciendo la vasodilatación y también puede incrementar los niveles de superóxido dismutasa, protegiendo la pared del endotelio de la oxidación⁷³. Se ha propuesto su utilización para evitar la miopatía inducida por estatinas en paciente que la reciben para tratamiento de la hipercolesterolemia, puesto que estos fármacos reducen la síntesis de mevalonato, que es una molécula intermediaria, clave en la síntesis del colesterol y de la coenzima Q10, aunque los estudios clínicos son contradictorios, habiendo datos a favor de sus uso⁷⁴, otros autores no encuentran efectividad clínica del uso de la coenzima Q10 para el tratamiento de la miopatía por estatinas.

Se ha propuesto la utilización de la coenzima Q10 para enlentecer la progresión de numerosas enfermedades neurodegenerativas, especialmente en aquellas en las que en su etiología están implicados la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Aunque no hay ensayos clínicos definitivos, se podría valorar su utilización en la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, con la ventaja de que la coenzima Q10 es bien tolerado y seguro a dosis elevadas. Aunque hay estudios en pacientes con ataxia de Friedrich en los que la suplementación combinada de vitamina E y coenzima Q10 induce una mejoría en la musculatura cardiaca y esquelética⁷⁵, otros estudios clínicos en enfermedad de Parkinson y en parálisis nuclear progresiva no han demostrado mejoría al compararlo con placebo⁶⁹. También se ha propuesto su utili-

zación en medicina reproductiva, de forma que la suplementación de coenzima Q10 en varones con astenozoospermia, induce una mejoría del número y movilidad de los espermatozoides, sin incremento de la fertilidad de sus parejas.

A pesar de que la suplementación con coenzima Q10 podría tener un potencial terapéutico en diferentes enfermedades, su eficacia viene limitada por su baja biodisponibilidad debido a su baja solubilidad y alto peso molecular, lo que impide una adecuada absorción y poder conseguir concentraciones elevadas de esta coenzima para conseguir el beneficio terapéutico, debiéndose conseguir formulaciones galénicas de esta sustancia que incrementen su biodisponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 1996;273:59-63.
2. Ghaforifar P, Sen CK. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Front Biosci.* 2007;12:1072-8.
3. Wojcik M, Burzynska-Pedziwiatr I, Wozniak LA. A review of natural and synthetic antioxidants important for health and longevity. *Current Medicinal Chemistry* 2010;17:3262-88.
4. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress *Free Radic Biol Med.* 1994;17:235-48.
5. Wagner BA, Buettner GR, Burns CP. Free radical-mediated lipid peroxidation in cells: oxidizability is a function of cell lipid bis-allylic hydrogen content. *Biochemistry* 1994. p. 4449-53.
6. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257:1220-5.
7. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993;362:709-15.
8. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Manzur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
9. Levine M, Rumsey SC, Daruwala, R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999;281:1415-23.
10. Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 2002;5: 66-74.
11. Hamilton IM, Gilmore WS, Benzie IF, Mulholland CW, Strain JJ. Interactions between vitamins C and E in human subjects. *Br J Nutr.* 2000;84:261-7.
12. Cameron E, Campbell. The orthomolecular treatment of cancer II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact.* 1974;9:285-315.

13. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, Frytak S. Failure of high-dose vitamin, C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med.* 1979;301:687-90.
14. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames, MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985;312:137-41.
15. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan H, Hewitt SM, Katz A et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 2004;140:533-7.
16. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Poopu C, Kirk KL, Krishna MC et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:11105-9.
17. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006; 174:937-42.
18. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hyperten* 2000;18:655-73.
19. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-71.
20. Ginter E. Marginal vitamin C deficiency, lipid metabolism and atherogenesis. *Adv Lipid Res* 1987; 16:167-215.
21. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1610-8.
22. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Menen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164:2335-42.
23. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen, R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000;248: 377-86.
24. Doba T, Burton GW, Ingold KU. Antioxidant and co-oxidant activity of vitamin C. The effect of vitamin C, either alone or in the presence of vitamin E or a water-soluble vitamin E analogue, upon the peroxidation of aqueous multilamellar phospholipid liposomes. *Biochim Biophys Acta.* 1985; 835:298-302.
25. Mller P, Viscovich M, Lykkesfeldt J, Loft S, Jensen A, Poulsen HE. Vitamin C supplementation decreases oxidative DNA damage in mononuclear blood cells of smokers. *Eur J Nutr.* 2004;43:267-74.
26. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(Suppl):1315S-21S.
27. Yoshida M, Takashima Y, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasaki S et al. Prospective study showing that dietary vitamin C reduced the risk of age-related cataracts in a middle-aged Japanese population. *Eur J Nutr.* 2007 Mar;46:118-24.
28. Yoshihara D, Fujiwara N, Suzuki K. Antioxidants: Benefits and risks for long-term health. *Maturitas* 2010;67:103-7.
29. Siekmeier R, Steffen C, Marz W. Role of oxidants and antioxidants in atherosclerosis: results of in vitro and in vivo investigations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12:265-82.
30. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996;347:781-6.
31. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1993;328:1444-9.
32. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 2000;342: 154-60.
33. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.* 2006;78:2088-98.
34. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
35. Neuzil J, Weber T, Schroder A, Lu M, Ostermann, G, Gellert N et al. Induction of cancer cell apoptosis by α -tocopheryl succinate: molecular pathways and structural requirements. *FASEB J.* 2001;15:403-15.
36. Zhang M, Altuwaijri S, Yeh S. RRR- α -tocopheryl succinate inhibits human prostate cancer cell invasiveness. *Oncogene* 2004;23:3080-3088.
37. The α -Tocopherol β Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and β carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330:1029-1035.
38. Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA, Snyder K, Männistö S, Taylor PR et al. Serum and dietary vitamin E in relation to prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1253-9.
39. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon L.B et al. PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C in-

- takes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:245-54.
40. Rodríguez C, Jacobs EJ, Mondul AM, Calle EE, McCullough ML, Thun, MJ. Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 378-382.
 41. Lippman SM, Klein EA, Goodman, PJ, Lucia, MS, Thompson IM, Ford LG et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA* 2009;301:39-51.
 42. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:14-23.
 43. Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, Steinmetz KA. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993;53: 4230-7.
 44. Steger PJ, Mühlebach SF. Lipid peroxidation of i.v. lipid emulsions in TPN bags: the influence of tocopherols. *Nutrition* 1998;14:179-85.
 45. Weinberg RB, VanderWerken BS, Anderson RA, Stegner JE, Thomas MJ. Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1029-33.
 46. Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37-46.
 47. Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Rissanene TH. Carotenoids and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1265-71.
 48. Schwartz JL, Singh RP, Teicher B, Wright JE, Trites DH, Shklar G. Induction of a 70KD protein associated with the selective cytotoxicity of beta-carotene in human epidermal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;169:941-6.
 49. Hennekens CH, Bunnig JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145-9.
 50. Omenn GS, Goodman GE, Thomquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150-55.
 51. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1483-92.
 52. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1390-9.
 53. Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:261-6.
 54. Heber D, Lu Q-Y. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med.* (Maywood) 2002;227:920-3.
 55. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoids actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med.* 2005;26:459-516.
 56. Sesso HD, Buring JE, Zhang SM, Norkus EP, Gaziano JM. Dietary and plasma lycopene and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1074-81.
 57. Sesso HD, Buring JE, Norkus EP, Gaziano JM. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:47-53.
 58. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2012;27:76-89.
 59. Rice-Evans CA, Miller NJ. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochem Soc Trans* 1996;24:790-5.
 60. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200: 248-54.
 61. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001;74:418-25.
 62. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol.* 2002;155:732-8.
 63. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos, D, Bueno-de-Mesquita, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:529-37.
 64. Vauzour D, Rodriguez-Mateos A, Corona G, Oruna-Concha MJ, Spencer JPE. Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanism of action. *Nutrients* 2010;2:1106-31.
 65. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 1997;349:699.
 66. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.

67. Peters U, Poole C, Arab, L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2001;154:495-503.
68. Dallner G, Stocker R, Coenzyme Q. In: *Encyclopedia of dietary supplements.* New York: Marcel Dekker; 2005. p. 121-31.
69. Bank G, Kagan D, Madhavi D. Coenzyme Q10: Clinical Update and Bioavailability. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2011;16:120-37.
70. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition.* 2010;26:250-4.
71. Gao L, Mao Q, Cao J, Wang Y, Zhou X, Fan L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:311-6.
72. Chew GT, Watts GF, Coenzyme. Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis'. *QJM.* 2004;97:537-48.
73. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P, Principi F, Seddaiu G, Littarru GP. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J.* 2007;28:2249-55.
74. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, Scott RS. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol.* 2007;100: 1400-33.
75. Cooper JM, Schapira AH. Friedreich's ataxia: coenzyme Q10 and vitamin E therapy. *Mitochondrion* 2007;7(Suppl):S127-35.

Energía. Aportes óptimos de energía en nutrición clínica

LEÓN SANZ, MIGUEL

Profesor Titular de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Hospital Doce de Octubre. Madrid

VALERO ZANUY, M.^a ÁNGELES

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Hospital Doce de Octubre. Madrid

Correspondencia: mleon@h12o.es

Conceptos clave

La prescripción del aporte de energía en nutrición artificial es ampliamente debatida. Hasta que nuevos estudios definan mejor cómo hacerlo, proponemos las siguientes recomendaciones:

- ✓ Paciente con buen estado de nutrición previo con bajo riesgo de mortalidad (< 10%), en el que se prevé que precisa o no ventilación mecánica menos de dos días y estancia en la UCI < 5 días: intentar NE en las primeras 48 h, aumentando el ritmo de infusión según tolerancia. Se puede esperar 5-7 días la iniciación de NP. Si en 5-7 días no se alcanzan las necesidades nutricionales con la NE, se debe iniciar NP.
- ✓ Paciente con buen estado de nutrición previo con riesgo de mortalidad elevado (> 10%), en el que se prevé que precisa ventilación mecánica > 2 días o estancia en la UCI > 5 días: intentar NE en las primeras 48 h, aumentando el ritmo de infusión según tolerancia. La NP puede ser útil si con los aportes de NE no se alcanzan los requerimientos de calorías y proteínas en 48 h.
- ✓ Pacientes con mal estado de nutrición previo (IMC < 18,5 kg/m² o > 35 kg/m²) recibirán NP si con la NE no se alcanza el 80% de sus requerimientos de calorías y proteínas en 48 h.
- ✓ Independientemente del estado de nutrición del paciente y su pronóstico vital, se debe evitar mantener una alimentación hipocalórica con restricción de proteínas más de siete días.

INTRODUCCIÓN

Los seres vivos desarrollan múltiples funciones como la respiración, la circulación, la digestión y metabolismo de nutrientes, etcétera, y una gran variedad de actividades físicas, para lo que es necesaria energía. Los alimentos proporcionan el sustrato para obtener esta energía, que el ser vivo logra mediante las reacciones químicas de oxidación de los nutrientes, presentes en los alimentos.

Aunque las proteínas también pueden proporcionar energía, habitualmente se considera que las principales fuentes energéticas son los hidratos de carbono y las grasas. Su proporción en la dieta varía de acuerdo con las peculiaridades del hábitat geográfico, junto con las coordenadas económicas, sociales, culturales o religiosas en el caso de los seres humanos. Muchos seres vivos acumulan fuentes energéticas, de tal manera que puedan sobrellevar periodos de escasez de alimentos o variaciones de la actividad

física. En los mamíferos, la grasa corporal constituye la principal reserva energética. Además es posible el intercambio entre hidratos de carbono, lo que facilita la flexibilidad del metabolismo energético.

Las necesidades energéticas de un individuo son aquellas que le permiten alcanzar una talla acorde a su potencial genético, un peso apropiado para su talla, una composición corporal dentro de la normalidad y una actividad física propia de su edad. También se podría decir que ese nivel de ingesta energética permite al individuo alcanzar un buen estado de salud a largo plazo. Si el individuo tiene un peso normal y estable, significa que está en equilibrio energético. Es decir, está en balance energético neutro entre el gasto y la ingestión de energía¹.

Cuando el balance energético es habitualmente positivo, el paciente tendrá obesidad. Cuando el balance es negativo, perderá peso y puede sufrir desnutrición. La relación entre ingesta energética y peso corporal no es lineal, sino parabólica. Esto se debe a que la composición corporal se modifica según la ingesta y la variación de peso corporal. Así, la ganancia de peso no significa solo acumulación de masa grasa, sino también de masa libre de grasa, correspondiente a masa muscular, hueso, sangre, etc. Por eso, las personas con exceso de peso suelen tener unas necesidades energéticas superiores a las de personas de igual talla, edad y sexo con peso normal. También cuando la ingesta energética se reduce, la pérdida de peso es más acentuada inicialmente, enlenteciéndose más adelante por pérdida de masa libre de grasa.

El gasto energético total de un individuo tiene varios componentes: metabolismo basal, termogénesis, actividad física y el coste energético de depositar nuevos tejidos durante el crecimiento y embarazo y la secreción de leche durante la lactancia.

Gasto energético basal (GEB). Es la energía necesaria para mantener los procesos metabólicos de las células, tejidos, y diferentes funciones corporales, como circulación, respiración, depuración renal, digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes. Se obtiene por extrapolación a 24 horas de la cantidad de energía que se consume en estado de reposo y en ayunas (tras 12 a 18 horas de la ingesta) en una tempe-

ratura neutra. El GEB disminuye un 5% a 10% durante el sueño.

Por motivos prácticos, en lugar del GEB se suele medir el Gasto Energético en reposo (GER). Por definición, el GER se mide igual que el GEB pero solo se exige un tiempo de ayuno de tres a cuatro horas, sin control de la actividad física previa. En términos generales el GER es 10% a 20% más elevado que el GEB. El GER puede ajustarse a la superficie corporal, al peso o a la masa libre de grasa. El principal determinante del GER es la cantidad de masa magra corporal (que explica más del 70% al 80% de su varianza), aunque también depende de otros factores como la edad, sexo, composición corporal, estado nutricional, condicionantes genéticos, ciclo menstrual, estado tiroideo...² La masa libre de grasa (MLG) incluye los compartimentos corporales que son metabólicamente activos, aunque el porcentaje del peso de los tejidos más activos (cerebro, hígado, corazón, por ejemplo) disminuye con respecto al peso corporal total con la edad. Por eso, la relación entre GER y MLG no es lineal con la ganancia de peso que ocurre desde la infancia hasta la edad adulta. La relación entre GEB y MLG tiene un punto de corte entre los ejes de coordenadas y abscisas distinto de 0, de manera que cuanto menor sea la MLG mayor será el cociente GEB/MLG. Por eso, en general, este cociente GEB/MLG es más alto en mujeres que en hombres. La pérdida de MLG y la ganancia de masa grasa (MG) que se observan con el avance de la edad explican que el GER disminuya 1% a 2% por cada década en personas con peso constante³.

Efecto termogénico de los alimentos. Consiste en la energía necesaria para la digestión, absorción, transporte, síntesis y almacenamiento de los nutrientes. También se denomina acción dinámico-específica de los alimentos. Se define como el aumento del gasto energético, con respecto al del ayuno, dividido por el contenido energético del alimento consumido. Normalmente, no dura más de 10 horas después de la comida. Este efecto es diferente para los tres macronutrientes. Las proteínas dan lugar a un incremento en la producción de calor de aproximadamente 12%, los hidratos de carbono el 6% y la grasa el 2%. El motivo de estas diferencias es que el proceso de almacenamiento de la grasa

es muy eficiente, pero es necesario transformar la glucosa y los aminoácidos en glucógeno y proteína, lo que supone un mayor gasto energético. En términos generales, se acepta que este efecto supone aproximadamente entre el 7% y el 10% de la energía total consumida con los alimentos en una dieta mixta. El efecto termogénico de los alimentos se observa también con las diferentes formas de alimentación artificial. Disminuye con la edad y con la resistencia insulínica. Esta resistencia se ha sugerido como una de las explicaciones del menor efecto termogénico de los alimentos que ocurre en los pacientes obesos. No obstante, este descenso es pequeño y con una significación clínica limitada. Además, existe discusión sobre si se trata de un efecto causal o reactivo a la obesidad.

El efecto termogénico de los alimentos es considerado por algunos autores como una de las formas de termogénesis que no están asociadas a la actividad muscular. Aquí se incluiría también el aumento del gasto energético inducido por el frío o el calor. Cuando la temperatura está por debajo o por encima de lo que se considera como zona de termoneutralidad (24 a 27 °C), se produce un aumento del GEB del 2% al 5%. Sin embargo, la adaptación de la ropa y del ambiente para conseguir una situación de confort resta importancia a este componente del gasto energético².

Algunas bebidas como el café o el té pueden aumentar el GEB durante las siguientes tres horas a su consumo, aunque el efecto del consumo moderado habitual de cafeína tiene un efecto muy limitado sobre el GET.

Actividad física. La realización de ejercicio físico exige el consumo de energía. El gasto energético aumentado no solo ocurre durante el momento preciso de realizar el ejercicio, sino que se prolonga después de haberlo realizado. La actividad física es tan variable como individual y puede contribuir con distintas cantidades y porcentajes al gasto energético total, desde un 10% en personas sedentarias a 40% en personas muy activas. Las personas obesas gastan más energía en actividades físicas, salvo cuando el efecto del peso corporal se anula por estar el cuerpo apoyado en alguna superficie. Existen tablas que expresan el gasto energético por actividad como kcal/kg. Con rangos entre 1,1 a

10,3 kcal/kg por hora. También puede expresarse el gasto de la actividad física como niveles de actividad física o PAL (*Physical Activity Level*). El PAL se define como el cociente entre el gasto energético total y el GEB. Por tanto, por ejemplo, un PAL de 1,4 significaría que el gasto energético total sería un 40% por encima del GEB, propio de individuos sedentarios. Si la actividad es un poco más alta el PAL oscila entre 1,4 y 1,7. En personas muy activas el PAL puede estar entre 2 y 2,8. Tanto los organismos nacionales como internacionales han establecido sus recomendaciones de actividad física para población sana. Así, por ejemplo, la OMS aconseja realizar al menos una hora al día (la mayoría de los días de la semana) de una actividad de moderada intensidad como caminar. Esto es equivalente a un PAL de 1,6¹. El gasto energético de numerosas actividades físicas, medido por calorimetría indirecta, se expresa en Kcal/kg y se ha descrito en diversos trabajos¹. Estos datos se apoyan en el hecho de que el gasto energético de una actividad física es muy reproducible si se cumplen las mismas condiciones de estandarización de esa actividad. Es decir, el gasto de la actividad física no es constante en el mismo individuo ni en la actividad física en sí misma, si cambian datos como el peso, temperatura ambiente, entrenamiento de cada persona, etc. Tras la actividad física, puede observarse un aumento temporal del consumo de oxígeno, que es una fracción del gasto energético asociado a esa actividad y que es proporcional a la intensidad y duración de la actividad física³.

Enfermedad y estrés metabólico. La respuesta del organismo a la infección, traumatismos y enfermedades sistémicas graves se conoce como estado hipercatabólico⁴. Uno de los componentes de ese estado es el aumento del gasto energético, que es proporcional a la gravedad de la enfermedad que lo origina y tiene una distribución temporal característica, con un pico inicial temprano y un abatimiento posterior. El estado hipercatabólico es un marcador de la respuesta sistémica inflamatoria y está mediado por la producción de hormonas y citoquinas, cuya producción aumenta con la lesión y con la enfermedad aguda. Se suele aceptar que una elevación del GEB mayor del 10% sobre el previsto constituye hipercatabolismo.

La elevación del GEB es variable. Los rangos que se suelen proponer son elevaciones del 110% al 120% del GEB en cirugía electiva y en pacientes médicos, 135% a 150% en pacientes con traumatismos y 150% a 170% en pacientes con sepsis. El grado de respuesta inflamatoria influye más en el hipercatabolismo que el tipo específico de enfermedad que padece el enfermo.

Muchos factores modifican el gasto energético en el paciente hospitalizado, sobre todo el paciente críticamente enfermo, como la fiebre, el ayuno o la alimentación, las visitas de familiares y amigos, etc. La administración de fármacos puede disminuir o aumentar el GEB. Los fármacos que estimulan el sistema nervioso simpático como adrenalina, noradrenalina, efedrina, etc, aumentan el GEB, mientras que betabloqueantes, analgésicos, relajantes musculares y las benzodiacepinas, etc., pueden disminuirlo. El GEB también guarda relación con los cambios de composición corporal, por lo que modificaciones de la proporción de MG y de MLG pueden incidir en los valores del GEB.

El gasto energético total (GET) de un individuo enfermo no suele estar aumentado o puede incluso estar disminuido. La razón es que si bien el GEB aumenta, disminuye considerablemente el gasto energético derivado de la actividad física. Por eso, este gasto derivado de la actividad debería tenerse en cuenta en todos los pacientes, para hacer una mejor aproximación al gasto real.

FORMAS DE MEDIR EL GASTO ENERGÉTICO

Teóricamente se puede hacer mediante calorimetría directa o indirecta, por métodos no calorimétricos. También se puede estimar mediante fórmulas matemáticas basadas en ecuaciones de regresión.

La *calorimetría directa* no tiene aplicación en la práctica clínica. Consiste en la medición del calor que emite el cuerpo humano durante un periodo de tiempo. La *calorimetría indirecta* estima la producción de calor de manera indirecta mediante la determinación del consumo de O_2 , la producción de CO_2 y el cociente respiratorio no proteico, que es el cociente entre producción de CO_2 y consumo de O_2 . El cociente respiratorio indica la utilización de sustrato. La oxidación

completa de hidratos de carbono produce un cociente respiratorio de 1, la de la grasa de 0,71 y el de la proteína de 0,84, y las dietas mixtas 0,85. Cuando los hidratos de carbono se transforman en grasa, el cociente respiratorio aumenta, pero desciende a menos de 0,7, cuando la grasa se convierte en hidratos. Mediante calorimetría indirecta se puede estimar la utilización de sustratos aplicando las ecuaciones de Weir, cuya descripción se aleja del objetivo de este capítulo. Es muy recomendable la lectura de la extensa revisión publicada por Richard Branson y Johannigan⁵.

La calorimetría indirecta puede medirse en cámaras o habitaciones denominadas calorímetros respiratorios de cuerpo entero. Se utilizan para estudios fisiológicos y dan resultados del GET. Los individuos pueden pasar largos periodos de tiempo, mientras se mide de forma continua el flujo de O_2 y CO_2 . En la práctica clínica y en estudios epidemiológicos se utilizan aparatos de calorimetría indirecta portátiles. Los gases se recogen en una campana o toldo (*canopy*). También se han diseñado sistemas, llamados respirómetros, que analizan el O_2 y miden el flujo de aire, enviando los resultados para su almacenamiento de forma electrónica. Requieren máscaras herméticas, válvulas respiratorias de "no rebreathing" y pinzas nasales, para recoger el aire que circula en la respiración. En general, los métodos portátiles de calorimetría limitan la movilidad del individuo. Los llamados respiradores manuales como MedGem o BodyGem miden consumo de O_2 pero no producción de CO_2 y asumen un cociente respiratorio de 0,85. Estos instrumentos no pueden utilizarse en pacientes que requieren ventilación mecánica y han sido estudiados sobre todo en población sana o no hospitalizada. Cuando se han comparado los resultados obtenidos con estos respiradores manuales con los aparatos estándar de calorimetría indirecta (*metabolic cart*), los resultados son muy variables, por arriba o por abajo, pero las diferencias entre ambos métodos suelen ser menos de 200 kcal/día. Asimismo, las diferencias con ecuaciones de gasto energético suelen ser menores del 12%, aunque los resultados de las ecuaciones suelen ser siempre más altos que los obtenidos con MedGem⁶.

La medición de la *frecuencia cardiaca* es otro método de valorar el gasto energético. Existe

una relación lineal entre la frecuencia cardiaca y el gasto energético, pero debe establecerse de forma individual, porque hay variaciones según la edad, sexo, forma física, tamaño corporal, estado nutricional, hora del día, estado de hidratación, ingesta de alimentos, consumo de cafeína y café.

El procedimiento de referencia para medir el GET de individuos en condiciones de vida libre e independiente es un método que emplea isótopos estables (no radiactivos), conocido como el *método de agua doblemente marcada*. El individuo recibe dos formas de agua con isótopos estables $H_2^{18}O$ y 2H_2O . La diferente velocidad de eliminación de ambas formas de agua permite calcular la eliminación de CO_2 corporal, pues 2H_2O equivale a flujo de agua, mientras que $H_2^{18}O$ refleja tanto el flujo de agua como la producción de CO_2 . Los inconvenientes de este método derivan del precio de los isótopos y de su determinación por espectrometría de masas, equipos también de coste elevado. Los resultados reflejan el gasto energético en periodos de tiempo entre 7 y 21 días². El periodo de observación óptimo equivale a 1-3 vidas medias biológicas de los isótopos. El intervalo de observación mínimo es de aproximadamente tres días en neonatos y en adultos con mucha actividad y el intervalo máximo es de unas cuatro semanas en personas mayores sedentarias. Este método es muy interesante en nutrición humana, pero no puede usarse en la práctica clínica.

ECUACIONES PREDICTIVAS DEL GASTO ENERGÉTICO BASAL

Las formas de medir el GEB que acabamos de describir son lo suficientemente complejas como para permitir su utilización rutinaria en la práctica clínica. Por ese motivo, se suelen utilizar ecuaciones basadas en el tamaño corporal y la edad, para cada sexo. Se han obtenido en personas sanas a partir de los resultados de calorimetría para el GEB o el método de agua doblemente marcada para el GET. Algunas de estas ecuaciones se describen en la [tabla I](#). Estas ecuaciones son una mínima representación de las más de 200 ecuaciones descritas para estimar el gasto energético. En las [tablas II y III](#) se describen unas ecuaciones establecidas más recientemente, mediante el método del agua doble-

mente marcada, y que tiene en cuenta el peso del individuo cuyo gasto energético se quiere estimar y en las que se emplea el peso actual.

Como se puede apreciar en la [tabla I](#), el peso corporal se utiliza en la mayoría de las ecuaciones. Sin embargo, cuando el paciente es obeso pueden emplearse bien el peso actual, el peso ideal o un peso ajustado. El primero conduce a un GEB más elevado que si se emplean los otros dos pesos. El factor de ajuste más usado por los clínicos es de un 25%. Es decir:

$$\text{Peso ajustado} = \text{peso ideal} + (\text{peso actual} - \text{peso ideal})/4$$

Sin embargo, existe poca investigación que apoye este factor de ajuste⁷. Cuando realmente se ha estudiado, este factor se asocia a una infraestimación del GEB de individuos obesos comparado con calorimetría indirecta⁸. Otros autores han encontrado que un factor de 50% para el peso ajustado estimaría mejor el GEB⁹. La ecuación de Mifflin-St. Jeor presenta una mejor correlación con el GEB medido en pacientes obesos utilizando el peso actual, que la ecuación de Harris Benedict. Otras ecuaciones de la [tabla I](#) tienen también en cuenta si el paciente recibe ventilación mecánica o tiene fiebre.

Se han comparado 17 diferentes ecuaciones predictivas del gasto energético en una población médico-quirúrgica y politrauma de 202 enfermos críticos con ventilación mecánica. Se consideraba que una estimación del GEB era precisa si se diferenciaba del valor medido menos de un 10%. Los autores concluían que su propia ecuación, Penn-State, era la más exacta (67%). La ecuación de Harris Benedict tenía una precisión del 34%, que subía al 46% si se multiplicaba por un factor de 1,25. Los autores identificaron una limitación de su ecuación en pacientes obesos mayores de 60 años. Por eso, más adelante, validaron otra ecuación para esa población¹¹, observando una precisión del 74%. Combinando los dos estudios, la ecuación de Penn State tenía una precisión del 73,5%.

Otros estudio, sin embargo, favorecía la ecuación de Harris Benedict con peso ajustado y con un factor de estrés en pacientes con obesidad, encontrando que el GEB estimado se encontraba dentro de un 10% del medido en 50% de los pacientes¹². Finalmente, queremos recoger los resultados de un estudio holandés que

TABLA I Fórmulas para estimar el gasto energético basal		
Ecuación	Sexo	Gasto energético basal
Harris-Benedict	Hombres	$66 + 13,8(P) + 5(A) - 6,8(E)$
	Mujeres	$655 + 9,6(P) + 1,8(A) - 4,7(E)$
Mifflin-St. Jeor	Hombres	$10(P) + 6,25(A) - 5(E) + 5$
	Mujeres	$10(P) + 6,25(A) - 5(E) - 161$
Owen	Hombres	$879 + 10,2(P)$
	Mujeres	$795 + 7,2(P)$
Ireton-Jones	Ambos pacientes con respiración espontánea	$629 - 11(\text{edad}) + 25(\text{peso en kg})$ $609(\text{presencia de obesidad o IMC } >27,$ $= 1, \text{ ausente} = 0)$
	Pacientes con ventilación mecánica	$1.784 - 11(\text{edad}) + 5(\text{peso en kg}) +$ $244(\text{sexo varón} = 1; \text{ mujer} = 0)$ $+ 239(\text{trauma sí} = 1; \text{ no} = 0) +$ $804(\text{quemaduras sí} = 1, \text{ no} = 0)$
Penn-State	Ambos	$\text{Mifflin } (0,96) + \text{temperatura corporal}$ $\text{máxima}(167) + \text{ventilación minuto}(31)$ $- 6212$
Penn State modificada	Ambos	$\text{Mifflin } (0,71) + \text{temperatura corporal}$ $\text{máxima } (85) + \text{ventilación minuto } (64) - 3085$
Brandi	Ambos	$0,96 (\text{HBE}) + 7 (\text{frecuencia cardiaca}$ $[\text{latidos/min}]) + 48 (\text{ventilación minuto}$ $[\text{L/min}]) - 702$
Faisy	Ambos	$8(P) + 32 (A) + 94 (\text{temperatura}) +$ $32 (\text{ventilación minuto}) - 4834$
Schoefield (FAO/WHO/UNU)	Hombres	
	10-17 años	$17,7 \times P + 657$
	18-29 años	$15,1 \times P + 692$
	30-59 años	$11,5 \times P + 873$
	Mujeres	
	10-17 años	$13,4 \times P + 692$
18-29 años	$14,8 \times P + 487$	
30-59 años	$\text{BMR} = 8,3 \times P + 846$	

(GEB = kcal/día; P = peso en kg; A = altura cm; E = edad en años).
 HB con el peso ajustado: cuando el peso es < 85% del peso ideal, utilice el peso ajustado.
 Peso ajustado = (peso ideal + peso Actual)/2

comparó las estimaciones de 18 ecuaciones predictivas del GEB con calorimetría indirecta en 48 pacientes ambulatorios, 45 pacientes ingresados, con un subgrupo de 42 pacientes desnutridos. La ecuación con el menor error de predicción en pacientes adultos (233 kcal/d) fue la de la FAO/OMS (1985), para pacientes ambulatorios (182 kcal/d), ingresados (277 kcal/d) así como desnutridos (219 kcal/d)¹³. La discrepancia de resultados entre los distintos trabajos y los

errores de predicción observados en cada uno de ellos justifican la recomendación de un uso frecuente de medición directa del GEB por calorimetría indirecta, siempre que se disponga de los medios para hacerlo e interés obtener unos resultados precisos.

Una pregunta interesante es la frecuencia de medición del gasto energético por calorimetría. La variación día a día del gasto energético para la mayoría de los pacientes es del 5% al 15%. En

TABLA II Fórmula propuesta por la <i>National Academy of Science</i> de EE.UU. para calcular los requerimientos energéticos estimados (REE) para adultos sanos mayores de 19 años (IMC entre 18,5 y 25 kg/m²)	
Hombres	Mujeres
$\text{REE} = 662 - (9,53 * \text{edad [años]}) + \text{CA} * (15,91 * \text{peso [kg]} + 539,6 * \text{talla [m]})$	$\text{REE} = 354 - (6,91 * \text{edad [años]}) + \text{CA} * (9,36 * \text{peso [kg]} + 726 * \text{talla [m]})$
CA (coeficiente de actividad) depende del nivel de actividad física (PAL): <ul style="list-style-type: none"> • PA = 1 si la actividad es sedentaria: PAL es $\geq 1 < 1,4$ • PA = 1,11 si la actividad es ligera: PAL es $\geq 1,4 < 1,6$ • PA = 1,25 si la actividad es activa: PAL es $\geq 1,6 < 1,9$ • PA = 1,48 si la actividad muy activa: PAL es $\geq 1,9 < 2,5$ 	CA (coeficiente de actividad) depende del nivel de actividad física (PAL): <ul style="list-style-type: none"> • PA = 1 si la actividad es sedentaria: PAL es $\geq 1 < 1,4$ • PA = 1,12 si la actividad es ligera: PAL es $\geq 1,4 < 1,6$ • PA = 1,27 si la actividad es activa: PAL es $\geq 1,6 < 1,9$ • PA = 1,45 si la actividad muy activa: PAL es $\geq 1,9 < 2,5$

TABLA III Fórmula propuesta por la <i>National Academy of Science</i> de EE.UU. para calcular la energía total estimada (TEE) para adultos con sobrepeso u obesidad (IMC > 25 kg/m²)	
Hombres	Mujeres
$\text{TEE} = 1.086 - (10,1 * \text{edad [años]}) + \text{CA} * (13,7 * \text{peso [kg]} + 416 * \text{talla [m]})$	$\text{TEE} = 448 - (7,95 * \text{edad [años]}) + \text{CA} * (11,4 * \text{peso [kg]} + 619 * \text{talla [m]})$
CA (coeficiente de actividad) depende del nivel de actividad física (PAL): <ul style="list-style-type: none"> • CA = 1 si la actividad es sedentaria: PAL es $\geq 1 < 1,4$ • CA = 1,12 si la actividad es ligera: PAL es $\geq 1,4 < 1,6$ • CA = 1,29 si la actividad es activa: PAL es $\geq 1,6 < 1,9$ • CA = 1,59 si la actividad muy activa: PAL es $\geq 1,9 < 2,5$ 	CA (coeficiente de actividad) depende del nivel de actividad física (PAL): <ul style="list-style-type: none"> • CA = 1 si la actividad es sedentaria: PAL es $\geq 1 < 1,4$ • CA = 1,16 si la actividad es ligera: PAL es $\geq 1,4 < 1,6$ • CA = 1,27 si la actividad es activa: PAL es $\geq 1,6 < 1,9$ • CA = 1,44 si la actividad muy activa: PAL es $\geq 1,9 < 2,5$

pacientes con inestabilidad hemodinámica o picos febriles, puede ser del 50% al 60%. En centros con experiencia repiten la calorimetría dos a tres veces/semana en estos pacientes y una vez/semana en pacientes estables⁵. En un estudio en el que se hacía calorimetría indirecta diaria durante una semana, la ecuación de Penn State predecía la GEB en esos días en un 5% del valor medido. En cambio, si se utilizaba un valor constante por kg, 25 kcal/kg, se observaba una amplia dispersión de resultados (-468 ± 642 kcal o -3,7% ± 5,1% del valor medido frente a -387

± 1.597 kcal o -2,2% ± 11,9% del valor medido, respectivamente)¹⁴.

CONSIDERACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ENERGÍA EN EL TRATAMIENTO DE SOPORTE NUTRICIONAL

Desde hace muchos años sabemos que la malnutrición es un problema frecuente que conlleva un aumento de la morbilidad y de los costes sanitarios. Se calcula que aproximada-

mente un 40%-50% de los enfermos ingresados en el hospital y en las unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan malnutrición. Esto se debe a una ingesta de alimentos escasa, a un incremento en la demanda nutricional secundaria a la enfermedad aguda y a las alteraciones metabólicas presentes en las enfermedades crónicas.

La recomendación nutricional se dirige al individuo sano, para que mantenga su estado de salud y prevenga el desarrollo de enfermedades que pueden estar mediadas por la alimentación. Por otra parte, numerosas enfermedades se benefician del tratamiento médico nutricional. Junto a la cantidad y calidad de los alimentos, la prescripción considera también el aporte de energía. Por último, en la selección de la mejor mezcla de nutrientes para cada caso en la alimentación artificial, tiene como componente fundamental el cálculo de la energía que se debe proporcionar al individuo. En este capítulo nos vamos a centrar específicamente en este último aspecto y dejamos de lado el aporte de energía para el individuo sano o con un tratamiento dietético.

El objetivo del tratamiento de soporte nutricional es: administrar una cantidad de nutrientes adecuada para atenuar el catabolismo, prevenir el déficit nutricional, evitar las complicaciones secundarias a la hiperalimentación y mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, en la actualidad se discute la cantidad idónea de calorías y proteínas, la proporción y la cantidad ideal de los diferentes nutrientes a administrar y la ruta y el tiempo de inicio del soporte nutricional.

En relación al aporte energético, el dilema actual es conocer cuál es la cantidad de calorías más adecuada que se debe administrar. En los primeros días del nacimiento de la nutrición parenteral (NP), los clínicos prescribían soluciones de 40-70 kcal/kg de peso/día con la idea de aportar la cantidad de calorías suficientes para alcanzar las necesidades energéticas, no solo de la situación de ayuno sino del incremento secundario al estrés, sepsis o traumatismos de cualquier etiología. De hecho, en sus comienzos, la NP se denominó "hiperalimentación". En la edición del libro *Principios de la Cirugía* de 1984, editado por S.I. Schwartz, que incluía un capítulo titulado "Fluidos, electrolitos y manejo nutricional del paciente quirúrgico", se señala

que el objetivo del tratamiento nutricional es aportar una cantidad de nutrientes adecuada para atenuar el catabolismo. Los autores proponen utilizar la fórmula de Harris Benedict para estimar el GEB y multiplicar por un factor de 1,2-2 para obtener las necesidades calóricas totales¹⁵. Hoy sabemos que el aporte calórico, calculado con los factores más altos de este rango, sobrepasa la capacidad de oxidación y almacenamiento de glucosa en pacientes con respuesta inflamatoria aguda. Con estos aportes se puede originar complicaciones como hiperglucemia, hiperlipemia, hipercapnia con dificultad de desconexión del respirador, esteatosis hepática, mayor riesgo de infección, e incluso, síndrome de realimentación con trastorno hidroelectrolítico en pacientes susceptibles.

Tres factores son importantes a la hora de considerar el aporte calórico¹⁶:

- La respuesta metabólica al aporte de nutrientes es diferente en el individuo sano y en el enfermo y depende de la etapa en la historia natural de la enfermedad. La administración de nutrientes en el paciente crítico no inhibe la gluconeogénesis, ni el catabolismo proteico, pero sí apoya el anabolismo proteico, lo que ayuda a disminuir las pérdidas de nitrógeno. Durante la fase de convalecencia o recuperación, el aporte de nutrientes disminuye la gluconeogénesis y el catabolismo proteico, por lo que el anabolismo proteico inclina la balanza hacia un balance positivo. Teniendo en cuenta este concepto, el *aporte elevado* de calorías en situación aguda no conseguirá revertir las alteraciones metabólicas pero podría causar las complicaciones secundarias a la hiperalimentación señaladas anteriormente.
- Los pacientes gravemente enfermos presentan resistencia periférica a la insulina y, frecuentemente, hiperglucemia por el efecto de las hormonas contrainsulares. Existe una relación directa entre la cantidad de energía administrada y el riesgo de hiperglucemia, y entre el riesgo de hiperglucemia y un pronóstico desfavorable en el paciente crítico. Además, se sabe que los aportes menores de energía disminuyen el riesgo de hiperglucemia, y secundariamente

te, el riesgo de infección en enfermos sometidos a NP.

- Los estudios con calorimetría indirecta han demostrado que, en muchos casos, las ecuaciones utilizadas para estimar el GEB sobrestiman las necesidades energéticas de los pacientes, incluso en los que presentan un índice de estrés más elevado.

Zaloga y Roberts¹⁷ propusieron en 1994 el término de desnutrición permisiva (*permissive underfeeding*) con la idea de que la “restricción dietética a corto plazo limitaría los procesos patológicos asociados con la sobrealimentación, mientras que alteraría mínimamente la función de los órganos y sistemas del organismo”. Esta idea es la base de la corriente actual de la nutrición hipocalórica (*hypocaloric underfeeding*), definida como un soporte nutricional hipocalórico con aportes adecuados de proteínas. Conviene aclarar que no se refiere a un déficit conjunto de calorías y proteínas, ni tampoco a un déficit de calorías con aportes extras de proteínas, como el descrito en el paciente obeso crítico.

ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA DESNUTRICIÓN PERMISIVA

Los efectos beneficiosos de la desnutrición permisiva se han analizado en varios trabajos (Tabla IV). A continuación, se resumen los resultados de los estudios realizados hasta la fecha.

Frankenfield *et al.*¹⁸ publicaron un estudio prospectivo y aleatorizado de 30 pacientes ingresados en UCI, bien nutridos, con politraumatismo que requerían ventilación mecánica al menos durante cuatro días. Los enfermos recibían NP por intolerancia a nutrición enteral en las primeras 48 h de su ingreso. Todos los pacientes recibían 1,7 g de aminoácidos/kg de peso (20%-25% de las necesidades energéticas). Según el aporte calórico los pacientes se dividían en tres grupos de estudio. El grupo 1 recibía, además de las proteínas, un 100% de su GEB medido por calorimetría en forma de lípidos (50%) y glucosa (50%). El grupo 2 recibía un 50% de su GEB en forma de glucosa y el resto hasta alcanzar el 110% en forma de lípidos y aminoácidos. El grupo 3 recibía un 75% de su

GEB, además de los aminoácidos, en forma de glucosa (50%) y lípidos (6%). No existían diferencias entre los grupos en los niveles de prealbúmina, transferrina y excreción de 3 metil-histidina, ni en el balance nitrogenado, que era negativo y similar en los tres grupos, en el cuarto día de su estancia en UCI.

Ibrahim *et al.*¹⁹ realizaron un estudio prospectivo, controlado, no ciego en la UCI médica del hospital de San Luis (Misuri), que incluía 150 pacientes con ventilación mecánica. Un total de 75 pacientes recibían NE precoz en el primer día del ingreso con un aporte de 25 kcal/kg y 1-1,3 g de proteínas/kg de peso ideal. Los otros 75 pacientes recibían NE tardía, con aporte inicial del 20% de sus requerimientos calóricos que se iban aumentando, según tolerancia, hasta alcanzar su totalidad en el día cinco del ingreso. Los requerimientos medios estimados de calorías y proteínas en los primeros cuatro días eran similares en ambos grupos. El aporte medio de calorías y proteínas en el cuarto día era inferior en el grupo de alimentación tardía (629 ± 575 vs. 2.370 ± 200 kcal, $p < 0,001$ y $26,7 \pm 26,6$ g vs. $93,6 \pm 7,2$ g de proteínas, $p < 0,001$, respectivamente). El grupo de alimentación precoz presentaba un porcentaje mayor de neumonía asociada a ventilación mecánica (49,3% vs. 30,7%, $p = 0,020$), diarrea por *Clostridium difficile* (13,3% vs. 4%, $p = 0,042$), duración de la estancia en UCI ($13,6 \pm 14,2$ vs. $9,8 \pm 7,4$ días, $p = 0,043$) y de los días de tratamiento con antibióticos ($12,4 \pm 9,9$ vs. $7,5 \pm 6,1$ días, $p < 0,001$), pero no de mortalidad hospitalaria ($p = 0,334$). En el análisis de regresión logística la alimentación precoz se asociaba a mayor riesgo de neumonía secundaria a ventilación mecánica (OR 2,15; IC 95% 1,52-3,03; $p = 0,027$).

Krishnan *et al.*²⁰ realizaron un estudio prospectivo en 187 pacientes con ventilación mecánica, ingresados en dos UCI médicas de dos hospitales de Baltimore. Los enfermos recibían alimentación artificial: enteral, parenteral o ambas, según protocolo de cada hospital. Para el análisis de los datos, la población estudiada se dividía en tertiles de aporte calórico. El tercil I incluía a los enfermos que recibía un 0%-32% de las calorías recomendadas en las guías de la ACCP (*American collage of Chest Physician*, 25-27,5 kcal/kg de peso), el tercil II entre un 33%-65% y el tercil III más de un 66% de las calorías

TABLA IV Estudios que demuestran efectos beneficiosos de la desnutrición permisiva					
Estudio	Tipo de estudio	Intervención	Número de pacientes	Tipo de pacientes	Resultados
Frankenfield	RC	NP en 48 h del ingreso	30	Bien nutridos Politraumatismo Ventilación mecánica	No diferencias en prealbúmina, transferrina y excreción de 3 metil histidina No diferencias en BN
Ibrahim	RC	75 pacientes NE precoz 75 pacientes NE tardía	150	UCI médica Ventilación mecánica	Mayor aporte calórico y proteico con NE precoz Mayor riesgo de neumonía, diarrea por <i>Clostridium</i> + <i>Difficile</i> , longitud de estancia hospitalaria y días de antibiótico con NE precoz
Krishnan	OP	Tertiles de aporte calórico	187	UCI médica Ventilación mecánica	Tertil II mayor riesgo de alta vivos, conseguir desconexión de ventilación y no sepsis frente al tertil III
Ahrens	RC	NP por intolerancia a NE 20 vs. 30 kcal no proteicas/kg/día	40	UCI médica Ventilación mecánica	Incidencia y severidad de la hiperglucemia mayor en 30 kcal/kg No diferencias en albúmina, prealbúmina y transferrina No diferencias en duración de la estancia en el hospital, en UCI o de ventilación
Arabi	RC	120 hipoalimentación permisiva 120 100% de requerimientos	240	UCI médico-quirúrgica	Mortalidad en los primeros 28 días inferior con hipoalimentación
Rice	RC	NE trófica vs. NE total	1.000	44 UCI, pacientes con lesión aguda pulmonar	No diferencias en días libres de respirador, ni en mortalidad a los 60 días, ni en incidencia de infección. Mejor tolerancia gastrointestinal en NE trófica

RC: aleatorizado y controlado; OP: observacional prospectivo; NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral; UCI: unidad de cuidados intensivos; BN: balance nitrogenado.

recomendadas. Los resultados demuestran que los pacientes en el tercil I frente a los del tercil II-III presentaron una probabilidad de salir vivos del hospital (OR 1,2; IC 95% 1,29-1,5 vs. 0,82; IC 95% 0,94-0,70), conseguir ventilación espontánea (OR 1,79; IC 95% 2,24-1,42 vs. 0,69; IC 95% 0,94-0,51) y no presentar sepsis durante el ingreso (OR 1,23; IC 95% 2,0-0,75 vs. 0,75; IC 95% 1,27-0,44).

Ahrens *et al.*²¹ realizaron un estudio aleatorizado, prospectivo en el Hospital de Detroit en 40 pacientes quirúrgicos que precisaron NP por intolerancia a la NE. A 20 pacientes se les administraba una solución baja en calorías, que contenía 20 kcal no proteicas/kg de peso/día. Otros 20 pacientes recibían NP estándar que aportaba 30 kcal no proteicas/kg de peso/día. Todos recibían 1,2-2,2 g de proteínas/kg de peso, según el grado de estrés metabólico. El principal objetivo del estudio era analizar la incidencia y severidad de hiperglucemia y los requerimientos diarios de insulina. La hiperglucemia se definía como al menos un valor de glucemia superior a 200 mg/dl. Aquellos pacientes que presentaban hiperglucemia recibían insulina en la solución de la NP. La incidencia y severidad de la hiperglucemia, así como las unidades de insulina administradas, era mayor en el grupo con mayor aporte calórico. Los pacientes que recibían más de 4 mg/kg de peso/minuto de glucosa en la solución de NP presentaban hiperglucemia más frecuentemente (74% vs. 29%, $p = 0,004$). No había diferencias entre los dos grupos en los niveles de albúmina, prealbúmina o transferrina sérica. Tampoco había diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, en la estancia en UCI, ni en los días de ventilación mecánica. Los autores concluyeron que un aporte calórico menor disminuye el riesgo de hiperglucemia y la necesidad de tratamiento con insulina, sin modificar el pronóstico de los pacientes.

Arabi *et al.*²² analizaron el efecto de la desnutrición permisiva en un estudio aleatorizado, 2×2 factorial. Un total de 120 pacientes ingresados en UCI médico-quirúrgica se asignaban al grupo de hipoalimentación permisiva, los cuales recibían un 60%-70% de sus requerimientos calóricos ($1336,7 \pm 282,2$ kcal/día). Otros 120 enfermos recibían un 90%-100% de sus requerimientos ($1767,6 \pm 311,3$ kcal/día). La mortalidad por cualquier causa en los 28 primeros días del ingreso

tenía una tendencia a ser inferior en el grupo con hipoalimentación permisiva frente al grupo en el que se alcanzaba la totalidad de los requerimientos calóricos (18,3% vs. 23,2%, respectivamente, OR 0,79; IC 95% 0,48-1,29; $p = 0,34$). La mortalidad durante el ingreso hospitalario si era significativamente inferior en este grupo (30% vs. 42,5%, respectivamente, OR 0,71; IC 95% 0,50-0,99; $p = 0,04$).

Recientemente, Rice *et al.*²³ (estudio EDEN) han publicado un estudio aleatorizado y multicéntrico, realizado en 44 UCI, que comparaba el efecto de la NE trófica vs. NE total protocolizada, iniciada en ambos casos en las primeras 6 h del ingreso en pacientes con lesión aguda pulmonar (*acute lung injury*, ALI). Aunque el objetivo del estudio no fue analizar la eficacia de la hipoalimentación permisiva, ambos grupos recibieron un aporte calórico inferior a sus necesidades. En más del 80% de los enfermos la NE se administraba a través de una sonda nasogástrica. Un total de 492 pacientes recibían NE total, a un ritmo inicial de 25 ml/h hasta alcanzar el objetivo calórico de 25-30 kcal no proteicas/día y 1,2-1,6 g de proteínas/día y 508 pacientes NE trófica a un ritmo inicial de 10 ml/kg/día. El grupo de NE trófica recibió de media 400 kcal frente a las 1.300 kcal/día del grupo de NE total (25% vs. 80% del objetivo calórico calculado, respectivamente, $p < 0,001$). En los resultados no existían diferencias entre los dos grupos en relación a los días libre de respirador en los primeros 28 días del ingreso (14,9 vs. 15 respectivamente, -0,1 de diferencia entre los grupos, IC 95% -1,4-1,2, $p = 0,89$). Además, no se observaban diferencias en la mortalidad a los 60 días (23,2% vs. 22,2% respectivamente, diferencia de 1% IC 95% -4,1-6,3%; $p = 0,77$). Tampoco existían diferencias entre los grupos en incidencia de infección, días sin fallo orgánico o días fuera de UCI. Los pacientes sometidos a NE trófica presentaba mejor tolerancia digestiva con menos días de regurgitación (0,4% vs. 0,7%; $p = 0,003$); vómitos (1,7% vs. 2,2%; $p = 0,05$), menor frecuencia de residuo gástrico superior a 400 ml (2,2% vs. 4,9%; $p = 0,001$) o estreñimiento (2,1% vs. 3,1%; $p = 0,003$). Los autores concluyeron que la administración de NE trófica no disminuye el número de días libre de ventilación mecánica, ni la mortalidad de los pacientes con lesión aguda pulmonar. Indirectamente,

aunque no existió un grupo que realmente recibiera el requerimiento calórico total estimado, se puede concluir también que una nutrición hipocalórica no empeora la evolución clínica de estos pacientes.

Owais *et al.*²⁴ han realizado una revisión sistemática de la literatura para determinar si existe evidencia científica que demuestra el beneficio de la desnutrición permisiva. Los autores incluyen en el análisis final un total de 12 artículos: ocho de intervención, tres observacionales prospectivos y uno retrospectivo. En tres de ellos se analiza el efecto de la hipoalimentación con aporte elevado de proteínas en el paciente obeso. Los autores concluyen que la desnutrición permisiva en pacientes críticos que necesitan soporte nutricional a corto plazo puede ser preferible a una nutrición normocalórica. Además, sugieren que en enfermos con malnutrición los aportes de macronutrientes no deben exceder en más del 50% a los requerimientos estimados en los primeros días del tratamiento nutricional. El aporte calórico administrado puede ir aumentando pasados los primeros días del ingreso en la fase de recuperación y según la tolerancia digestiva.

Jiang *et al.*²⁵ han publicado recientemente un metanálisis de cinco estudios, tres de ellos en lengua china, en los que se analiza la eficacia de la NP hipocalórica en pacientes quirúrgicos. Los autores definen este tipo de nutrición como aquella que aporta < 20 kcal/kg/día de energía, frente a aporte superiores a 25 kcal/kg/día. El estudio incluye un total de 359 pacientes analizados. Los resultados demuestran que la NP hipocalórica reduce las complicaciones infecciosas (OR 0,60; IC 95% 0,39-0,91; $p = 0,02$) y la estancia hospitalaria en 2,49 días (MD -2,49; IC 95% -3,88 - -1,11; $p = 0,0004$). Únicamente un estudio analiza el efecto sobre la mortalidad. En él no existen diferencias significativas entre el grupo sometido a NP hipocalórica frente al control.

ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN EFECTOS NEGATIVOS DE LA DESNUTRICIÓN PERMISIVA

Frente a la corriente de pensamiento favorecedora de la hipoalimentación, anteriormente descrita, diferentes estudios observacionales han demostrado que un déficit calórico acumulado en el tiempo se asocia con peor pronóstico en

UCI y postulan que la administración de una cantidad adecuada de nutrientes puede mejorar la evolución de los pacientes (Tabla V). Estos estudios se basan en el concepto de balance energético equilibrado. El balance energético se define como la diferencia entre las calorías gastadas (o calorías necesarias estimadas) frente a las ingeridas. Si la energía administrada es mayor que la energía gastada, el individuo presenta un balance energético positivo. Esto induce un almacenamiento de energía en forma de grasa, carbohidratos y proteínas. Por el contrario, si la energía perdida es mayor que la energía ingerida, el balance energético es negativo y se produce una oxidación de los depósitos energéticos que se encuentran en forma de carbohidratos, grasa y proteínas. La mayoría del déficit calórico ocurre durante las primeras semanas después del ingreso, especialmente en los pacientes críticos, y es mayor cuando se utiliza nutrición enteral exclusivamente.

Barlett *et al.*²⁶ definieron por primera vez el concepto de balance calórico acumulado. En un estudio clásico observacional, realizado en 57 pacientes quirúrgicos ingresados en UCI, demostraron que los enfermos que presentaban un déficit calórico de más de 10.000 kcal, presentaban mayor probabilidad de fallecer que los que presentaban un déficit calórico menor (77% vs. 20%). En un estudio posterior estos mismos autores confirmaron que la evolución neurológica era peor en aquellos pacientes con traumatismo craneoencefálico que presentaban un déficit calórico mayor de 11.000 kcal.

McCowen *et al.*²⁸ analizaron el efecto de administrar dos tipos de NP en un estudio aleatorizado y controlado en 48 pacientes. De ellos, 23 pacientes recibían una solución de NP que aportaba 25 kcal/kg/día con 1,5 g de aminoácidos/kg/día (grupo control) y 25 pacientes recibían un litro de NP sin grasa con 210 g de glucosa y 70 g de aminoácidos (grupo experimental). Este último grupo recibía menos proteínas, glucosa y calorías. No existían diferencias significativas en infección (6 vs. 10 pacientes infectados), duración de la estancia hospitalaria (19 ± 14 vs. 17 ± 15 días) o mortalidad (3 vs. 2 pacientes) entre ambos grupos. Sin embargo, el grupo de enfermos que recibía menos calorías presentaba un balance nitrogenado más negativo ($-8,3 \pm 9,2$ vs. $-0,65 \pm 4,8$; $p < 0,03$).

TABLA V Estudios que demuestran efectos deletéreos de la desnutrición permisiva

Estudio	Tipo de estudio	Intervención	Número de pacientes	Tipo de pacientes	Resultados
Barlett	OP	no	57	UCI quirúrgica	Mayor mortalidad con déficit calórico > 10.000 kcal
Barlett	OP	no			Peor evolución neurológica con déficit calórico > 11.000 kcal
McCowen	RC	23 pacientes NP 25 kcal/kg/día 25 pacientes con NP hipocalórica	48	Traumatismo craneoencefálico	No diferencias en infección. Longitud de estancia hospitalaria o mortalidad A menor aporte calórico, menor BN
Rubison	OP	no	138	UCI médica 92% Ventilación mecánica	Mayor riesgo de infección hematológica en pacientes con aportes calóricos > 25%
Villet	OP	no	48	UCI quirúrgica	Correlación significativa entre déficit energético y estancia en UCI, días de ventilación y complicaciones infecciosas
Dvir	OP	no	50	Ventilación mecánica	Mayor riesgo de úlceras por presión, fallo renal, distrés respiratorio o cualquier complicación con balances energéticos acumulados mayores No relación entre déficit energético acumulado y duración de ventilación, estancia en UCI o en el hospital y mortalidad
Alberda	OR	no		Ventilación mecánica	Relación significativa entre el déficit calórico y mortalidad
Faisy	OR	Cuartiles de aporte calórico	42	Ventilación mecánica	Relación significativa entre el déficit calórico y mortalidad
Strack von Schijnded	OP	no	243	UCI médico-quirúrgica	Las mujeres que no alcanzan los requerimientos calóricos presentan mayor mortalidad en UCI y en el hospital
Weijls	OP	no	886	UCI médico-quirúrgica Ventilación mecánica	Alcanzar los requerimientos calórico-proteicos disminuye la mortalidad en los primeros 28 días del ingreso y en el hospital

No diferencias en mortalidad en UCI

RC: aleatorizado y controlado; OP: observacional prospectivo; OR: observacional retrospectivo; NP: nutrición parenteral; UCI: unidad de cuidados intensivos; BN: balance nitrogenado.

Rubison *et al.*²⁹ en un estudio observacional prospectivo de 138 pacientes ingresados en una UCI médica, clasificaban a los pacientes en cuartiles de ingesta según las recomendaciones de las guías de la ACCP (*American College of Chest Physician*). En el primer cuartil se incluían los pacientes que habían recibido menos del 25% de las 25 kcal/kg/día recomendadas. En el segundo cuartil se incluían los pacientes que recibían entre un 25% y un 49% de las recomendaciones, en el tercer cuartil los que recibían entre el 50% y el 74% de las recomendaciones y en el último cuartil los que recibían más del 75%. El 92% de los enfermos requerían ventilación mecánica. El riesgo de infección hematológica era menor en los pacientes que recibían > 25% de las recomendaciones comparado con aquellos que recibían < 25% (OR 0,27; IC 95% 0,11 - 0,68).

Villet *et al.*³⁰ realizaron un estudio observacional prospectivo en el que se analizaba la relación entre el balance energético y la evolución de 48 pacientes ingresados en una UCI quirúrgica durante más de cinco días. El sumatorio de los días de estancia en la totalidad de los pacientes era 669 días. Los enfermos eran seguidos durante un total de 669 días. En los resultados se observaba que el déficit calórico disminuía de menos 1.270 kcal en la primera semana a menos 625 kcal/día durante la cuarta semana de estancia en UCI. El déficit energético se correlacionaba de forma significativa con la duración de la estancia en UCI ($p = 0,0001$), días de ventilación mecánica ($p = 0,0002$) y complicaciones infecciosas ($p = 0,00003$).

Dvir *et al.*³¹ analizaron el efecto del déficit energético en 50 pacientes con ventilación mecánica en un estudio observacional prospectivo. Para el cálculo de los requerimientos energéticos se utilizaba la calorimetría indirecta diaria. La ingesta media diaria era 1.512 kcal/día. Los pacientes presentaban un déficit calórico medio diario de 460 kcal, lo que suponía un balance negativo acumulado de 4.767 kcal/paciente en un total de 566 días de seguimiento. Los enfermos con balances energéticos acumulados más negativos presentaban mayor riesgo de úlcera por presión ($p = 0,013$), insuficiencia renal ($p = 0,001$), distress respiratorio del adulto ($p = 0,0003$), sepsis ($p = 0,0035$), necesidad de intervención quirúrgica ($p = 0,023$) o cualquier tipo de complicación ($p = 0,0001$). Sin embargo, el déficit calórico no

se relacionaba con los días de ventilación mecánica, estancia en UCI o en el hospital, o con la mortalidad.

Alberda *et al.*³² examinaron la relación entre la cantidad de energía y proteínas administradas y el efecto del estado nutricional previo sobre la evolución de los pacientes. Para ello diseñaron un estudio observacional prospectivo en 167 UCI de 37 países. Se analizaba la cantidad de energía y calorías recibidas en los primeros 12 días del ingreso y su efecto sobre la mortalidad en los primeros 60 días y los días libres de ventilación mecánica en 2.772 enfermos mecánicamente ventilados. Se utilizaba el IMC como marcador de estado nutricional previo al ingreso en UCI. El 69% de los pacientes recibían NE únicamente, 17,6% NP y NE, 8% NP sola y un 5,4% ningún tratamiento nutricional. Los enfermos recibían una media de 1.034 kcal/día (59% de los requerimientos estimados) y 47 g de proteínas/día. En el análisis de regresión logística se demostraba que un incremento de 1.000 kcal en el aporte de energía disminuía de forma significativa la mortalidad a los 60 días (OR 0,76; IC 95% 0,61-0,95; $p = 0,014$) y los días de ventilación mecánica (MD 3,5; IC 95% 1,2-5,9; $p = 0,003$). Un aumento de 30 g de proteínas producía un efecto similar en la mortalidad (OR 0,84; IC 95% 0,74-0,96; $p = 0,008$) pero no en los días de ventilación mecánica. El efecto de aumentar el aporte de calórico y proteico se asociaba con menor mortalidad en los pacientes con un IMC < 25, sin beneficio en aquellos con IMC entre 25 y 35 kg/m².

Faisy *et al.*³³ en un estudio observacional retrospectivo de 42 pacientes sometidos a NE precoz en las primeras 24 h del ingreso (Sondalis) y que requerían ventilación mecánica los primeros 7-14 días de su estancia en UCI, observaron que el déficit calórico medio era de 1.299 kcal/día. Los autores describieron una relación significativa entre el déficit calórico medio y la mortalidad en UCI (OR 6,12; IC 95% 1,33-28,2; $p = 0,02$). En el día 14 de la estancia los pacientes que presentaban un déficit mayor de 1.200 kcal tenían mayor probabilidad de morir comparado con aquellos con déficit calórico menor ($p < 0,05$).

Strack von Schijnded *et al.*³⁴ realizaron un estudio observacional prospectivo en una UCI médica y quirúrgica que incluía a 243 pacientes

con una esperanza de vida mayor de 5-7 días. El tratamiento nutricional consistía en NE (76%), NP (2%) o combinación de ambos tratamientos nutricionales (22%). Todos los enfermos recibían 1,2-1,5 g de proteínas/kg de peso, con un aporte calórico individualizado de acuerdo a los datos obtenidos de la medida de calorimetría. En los resultados se observaba que las mujeres alcanzaban mejor los requerimientos nutricionales con la nutrición que los hombres, por presentar menor peso corporal según los autores. Aquellas mujeres que alcanzaban los requerimientos calóricos medidos presentaban menor riesgo de mortalidad en la UCI (OR 0,199; IC 95% 0,048-0,831; $p = 0,027$), en los primeros 28 días del ingreso (OR 0,079; IC 95% 0,013-0,467; $p = 0,005$) y durante la estancia hospitalaria (OR 0,328; IC 95% 0,113-0,952; $p = 0,04$). El efecto de alcanzar los requerimientos energéticos y proteicos afectaba la mortalidad, más que alcanzar únicamente las necesidades calóricas.

Weijts *et al.*³⁵ realizaron un estudio observacional prospectivo en una UCI médico-quirúrgica. El estudio incluía un total de 886 pacientes consecutivos que necesitaban ventilación mecánica. De ellos, 73% recibían únicamente NE, 26% NP y NE y 1% NP solo. El objetivo nutricional era alcanzar aportes calóricos según los requerimientos obtenidos por calorimetría indirecta y un total de 1,2 g/kg de proteínas. En los resultados se observaba que alcanzar los requerimientos energéticos (OR 0,79; 0,364-0,97; $p = 0,024$) o de energía y de proteínas (OR 0,40; IC 95% 0,26-0,64) se asociaba a una disminución de la mortalidad en los primeros 28 días del ingreso. Además, alcanzar los requerimientos calórico-proteicos pero no únicamente los energéticos se asociaba a una menor mortalidad en el hospital (OR 0,62; IC 95% 0,46-0,84, $p = 0,002$). La mortalidad durante la estancia en UCI era independiente del aporte calórico o calórico-proteico.

ENSAYOS CLÍNICOS RECIENTES SOBRE EL IMPACTO DE NUTRICIÓN ENTERAL SUPLEMENTADA POR NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

Los resultados de los trabajos anteriormente descritos ponen de manifiesto que el aporte ca-

lórico limitado puede ser beneficioso para el paciente en la fase aguda de la agresión. Sin embargo, hay que tener en cuenta las múltiples limitaciones de estos estudios. En primer lugar, existen problemas metodológicos en el diseño de alguno de ellos, o bien no son estudios multicéntricos, o no existe un control ciego o incluyen un escaso número de pacientes. La población analizada es muy heterogénea en relación a la patología de base y al estado nutricional y el aporte de calorías es diferente. En la mayoría se excluyen los pacientes con desnutrición y el objetivo calórico o es muy elevado o no se alcanza. Además, los estudios no consideran que los enfermos más graves generalmente presenten estancias en UCI más prolongadas y, que a su vez, estos tengan más riesgo de complicaciones. Por otro lado, se mezclan enfermos con NE y con NP, cuando se sabe que la NE tiene menos complicaciones que la NP y que los pacientes más enfermos son menos frecuentemente alimentados por vía enteral por peor tolerancia digestiva. Por último, algunos estudios están realizados con anterioridad a la puesta en marcha de protocolos de control glucémico estricto que se recomiendan en la actualidad.

En este marco de discusión sobre los efectos de mantener una hipoalimentación permisiva en los primeros días de la agresión, en el año 2009 la *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN)³⁶ y la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) conjuntamente con la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM)^{37,38} establecen sus guías de práctica clínica. En ambas se especifica que si el paciente tiene un aparato digestivo intacto, la ruta enteral es preferible a la parenteral (Grado B). Esta recomendación se apoya en los resultados de un metanálisis realizado en el año 2001, en el que se demuestra que la NE precoz se asocia a menor riesgo de infección (OR 0,45; IC 95% 0,33-0,66; $p < 0,001$) y a menor estancia hospitalaria (MD 2,2 días; IC 95% 0,81-3,3; $p = 0,004$)³⁹. En ambas guías se señala, además, que la NE se debe iniciar precozmente en las primeras 24-48 h del ingreso. Sin embargo, los resultados de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en el que se analiza las prácticas de nutrición en 2.946 pacientes ingresados en 158 UCI diferentes demuestra que únicamente el 13,3% recibe NE en las primeras 24 h del ingreso y solo el

60,6% en las primeras 48 h⁴⁰. Esto indica que una proporción elevada de pacientes no reciben nutrición por vía enteral de forma precoz. Además, las guías recomiendan administrar un total de 25-30 kcal/kg/día en la mayoría de las patologías. Sin embargo, en muchas ocasiones, alcanzar los requerimientos nutricionales de energía y proteínas con NE no es fácil, especialmente en el paciente con gastroparesia y sin acceso pospilórico. Además, frecuentemente se interrumpe la NE para la realización de pruebas diagnósticas. Cahill *et al.*⁴¹ han demostrado en un estudio observacional y prospectivo, que incluye 703 pacientes médicos ingresados en 153 UCI, que cuando no es posible alcanzar los requerimientos nutricionales con NE exclusiva, la administración de NP precoz en los primeros 48 h del ingreso aumenta la provisión de calorías frente a los grupos de NP tardía más NE o NE exclusiva ($17,5 \pm 5,8$ vs. $13,6 \pm 6,3$ vs. $9,9 \pm 5,5$ kcal/kg/día, $p < 0,001$). Sin embargo, en este estudio la proporción de pacientes que fallecen o que permanecen ingresados en el hospital después de 60 días es mayor en el grupo sometido a NP precoz en el análisis univariante (OR 0,55; IC 95% 0,37-0,83; $p = 0,015$), significación que se pierde al ajustar por otros factores como la edad, el diagnóstico o el grado de severidad en la escala APACHE II. Como los autores comentan en la discusión, los tres grupos de tratamiento reciben una cantidad de energía inferior a sus requerimientos.

Por todo ello, es fácil comprender que en muchas ocasiones el paciente recibe menos del 70% de sus requerimientos nutricionales con NE exclusiva. En estos casos se podría administrar NP complementaria pasadas las 48 h del ingreso con la NE hipocalórica para alcanzar los requerimientos nutricionales y, así, evitar el déficit nutricional. En este punto las dos sociedades científicas no se ponen de acuerdo. Los expertos de ESPEN recomiendan comenzar con NP (grado C), si después de dos días del ingreso no se alcanzan las necesidades nutricionales con NE, sin exceder las necesidades del paciente, evitando la sobrealimentación. Los expertos de ASPEN recomiendan esperar hasta el octavo día del inicio de la NE en pacientes con buen estado de nutrición (grado E). En individuos malnutridos se recomienda NP precozmente en el curso de la enfermedad, ya que existe evidencia científica que

demuestra que la NP es superior a la ausencia de intervención. Según los autores de la guía esta actitud puede disminuir la resistencia a la insulina, la incidencia de infecciones y/o la duración de la estancia hospitalaria.

Posterior a la publicación de estas guías, e intentando dilucidar cuál de las dos actitudes es la que presenta más beneficio para el paciente, se han publicado tres estudios randomizados y controlados, que se resumen a continuación.

El primero de ellos está publicado por Singer *et al.*⁴² en la revista *Intensive Care Medicine* en febrero del 2011. Es un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en una única UCI de Israel (estudio TICACOS; *Tight Caloric Control Study*). El objetivo primario era determinar el efecto de adecuar el aporte calórico, medido por calorimetría, sobre la mortalidad de los pacientes admitidos en UCI que precisan ventilación mecánica. Los participantes se asignaban a dos grupos. El grupo de estudio recibía un aporte calórico de acuerdo a los datos obtenidos en la calorimetría y el grupo control recibía 25 kcal/kg peso. En ambos grupos se iniciaba NE (Jevity u Osmolite, o Nutren 2.0) en las primeras 48 h del ingreso a un ritmo de 20 ml/h, incrementando la velocidad de infusión de 20 en 20 ml/h cada 6 h, junto con NP (OliClinomel N6-900E, Lab. Baxter), hasta alcanzar las calorías requeridas. Además, se administraba perfusión continua de insulina para mantener niveles de glucemia inferiores a 150 mg/dl. Un total de 944 pacientes se seleccionaron para el estudio. Los datos de 130 enfermos, 65 en cada grupo, se utilizaron para el análisis final. En los resultados se observaba que los requerimientos calóricos de los enfermos variaban significativamente en los 10 primeros días de la estancia en UCI. Los pacientes de ambos grupos tenían un gasto energético basal similar. Sin embargo, la ingesta calórica y proteica era mayor en el grupo de estudio frente al control (2.086 ± 460 vs. 1.480 ± 356 kcal/día, $p = 0,01$ y 76 ± 16 vs. 53 ± 16 g/día, $p = 0,01$). Esto suponía un balance energético medio diario ($p = 0,001$) y un balance acumulado ($p = 0,01$) mayor en el grupo de estudio. Existía una tendencia a disminuir la mortalidad en el grupo de estudio en la curva de Kaplan Meier, tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo. La mortalidad era similar en ambos grupos

(24,6% vs. 26,2%; $p = 0,64$). La duración de la ventilación mecánica ($16,1 \pm 14,7$ vs. $10,5 \pm 8,3$ días; $p = 0,03$) y la estancia en UCI ($17,2 \pm 14,6$ vs. $11,7 \pm 8,4$; $p = 0,04$) era mayores en el grupo de estudio. No existían diferencias entre los grupos en relación a la incidencia de complicaciones infecciosas, ni al desarrollo de fallo renal o hepático durante el seguimiento.

El segundo estudio que analiza el efecto de la NP complementaria está publicado en agosto del año 2011 en la revista *New England Journal of Medicine* por Caesar *et al.*⁴³ (estudio EPaNIC, *Early Parenteral Nutrition Completing Enteral Nutrition in Adult Critically ill Patients*). Es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado de grupos paralelos y multicéntrico, en el cual participaron 7 UCI de dos hospitales de Bélgica. De los 8.703 pacientes que cumplían criterios de elegibilidad, 2.312 eran asignados al grupo de NP precoz y 2.328 al grupo de NP tardío. En ambos grupos se iniciaba NE el segundo día del ingreso (Osmolite). Además, en todos los casos se administraban las necesidades de electrolitos, minerales y vitaminas del paciente crítico por vía intravenosa. El grupo de NP precoz recibía, además, un total de 400 kcal en el día 1 y 800 kcal en el día 2 del ingreso en UCI en forma de suero glucosado al 20%. En el día 3 se iniciaba NP (Oliclinomel) hasta alcanzar el 100% de las necesidades calóricas. El grupo de NP tardío recibía los siete primeros días el mismo volumen de líquido intravenoso con suero glucosado al 5%. Si los aportes de NE eran insuficientes para cubrir las necesidades del paciente, pasados los siete primeros días se iniciaba NP para complementar la NE. En todos los casos se mantenía un nivel de glucemia venosa entre 80-110 mg/dl, mediante infusión de insulina intravenosa según niveles de glucosa capilar, obtenidos cada 1-4 h. En los resultados de este estudio se observaba que aunque los grupos presentaban el mismo porcentaje de mortalidad durante su estancia en UCI, en el hospital y en los 90 días del ingreso, el porcentaje de pacientes que se daban de alta vivos en los primeros ocho días de la UCI era mayor en el grupo de NP tardío (75,2% vs. 71,7%; $p = 0,007$), a pesar de que el riesgo de hipoglucemia era mayor (3,5% vs. 1,9%; $p = 0,001$). La estancia media en la UCI era un día inferior en el grupo de NP tardío (3 vs. 4; $p = 0,02$), lo cual se reflejaba en un incremento del

6,3% de probabilidad de ser dado de alta vivo de la UCI (OR 1,06; IC 95% 1,00-1,13; $p = 0,04$). El porcentaje de pacientes con infección a cualquier nivel, neumonía, infección hematológica o de la herida quirúrgica era menor en el grupo de NP tardío (22,8% vs. 26,2%; $p = 0,008$), a pesar de presentar una respuesta inflamatoria mayor, medida por los niveles de proteína C reactiva ($p < 0,001$). De igual forma, la duración de la ventilación mecánica ($p = 0,002$) y de la hemofiltración ($p = 0,008$) en los pacientes que necesitaban estos tipos de soporte vital era menor en el grupo de NP tardío. La duración media de la estancia hospitalaria era dos días inferior en el grupo de NP tardío (14 vs. 16 días; $p = 0,004$), lo cual se reflejaba en un incremento del 6,4% en la posibilidad de ser dado de alta más precozmente (OR 1,06; IC 95% 1,00-1,13; $p = 0,04$). En un estudio posterior de este mismo grupo se señala que el uso de NP precoz aumenta los costes en 1.210 euros/paciente ($p = 0,02$)⁴⁴. Los autores concluían que el inicio precoz de la NP para suplementar la NE insuficiente durante la primera semana de ingreso en UCI en pacientes críticos con riesgo de desnutrición parece ser menos ventajosa que la estrategia de aplazar la NP hasta el día ocho, mientras se den vitaminas y minerales. El inicio tardío de la NP se asocia a menos infecciones, mejor recuperación y menores gastos sanitarios. Por otra parte, la NP iniciada durante los siete primeros días de ingreso en la UCI se asociaba a un aumento significativo del número de infecciones, a pesar del control glucémico estricto y de NE simultánea.

Por último, Heidegger *et al.*⁴⁵ han publicado en diciembre de 2012 en la revista *Lancet* un estudio aleatorizado y controlado, realizado en UCI médico-quirúrgicas de dos hospitales de Suiza. El objetivo principal del estudio era demostrar que la NP complementaria, iniciada en el tercer día del ingreso, mejoraba la evolución de los pacientes comparado con el uso exclusivo de NE. Para ello, se estudiaban de forma consecutiva todos los enfermos que en el tercer día de su ingreso toleraban menos de un 60% de sus requerimientos energéticos, medidos por calorimetría, por vía enteral; en los cuales, además, se preveía una duración de la estancia mayor de cinco días y una supervivencia mayor de siete días. En el día tercero del ingreso en UCI los pacientes se dividían de forma aleatoria en dos

grupos: NP complementaria más NE o NE exclusiva. El objetivo nutricional consistía en alcanzar las necesidades energéticas, medidas por calorimetría al tercer día de ingreso, realizada en un 65% de los participantes, o de 25 kcal/kg de peso/día para mujeres y 30 kcal/kg de peso/día para varones, si no se disponía del cálculo. El objetivo proteico era 1,2 g/proteínas/kg de peso/día. En el primer día del ingreso todos los pacientes recibían NE, a un ritmo inicial de 20-30 ml/h, valor que se iba incrementando hasta alcanzar las necesidades calóricas en los días posteriores. En el día cuatro del ingreso los pacientes asignados al grupo de NP complementaria recibían una solución intravenosa que aportaba 0,62-1,37 kcal/ml, para cubrir el déficit nutricional de la NE. El estudio incluía un protocolo estricto de control glucémico, con administración intravenosa continua de insulina, con la idea de mantener una glucemia inferior a 8,5 mmol/l. Para ello, se realizaba control de glucemia capilar al menos cuatro veces al día. Todos los enfermos recibían las recomendaciones de electrolitos, minerales y vitaminas desde el primer día del ingreso, según las recomendaciones para pacientes con NPT de ESPEN. El análisis de los datos se realizó en 305 pacientes: 153 asignados al grupo de NP complementaria y 152 al grupo de NE exclusiva.

En los resultados se describe que en el día cuatro del ingreso, antes de la aleatorización, el déficit calórico acumulado era de 3.999 ± 1.293 kcal. La media de calorías administradas entre los días 4 y 8 era mayor en el grupo con NP complementaria (28 ± 5 kcal/kg/día vs. 20 ± 7 kcal/kg/día, $p < 0,0001$), lo que suponían un $103 \pm 18\%$ vs. $77 \pm 27\%$ de los requerimientos ($p < 0,0001$), respectivamente, con una diferencia de aproximadamente 600 kcal/día. La media de proteínas administradas en este tiempo era superior en los pacientes con NP complementaria (1,2 g/kg/día vs. 0,8 g/kg/día, 100% vs. 71% de los requerimientos proteicos, respectivamente, $p < 0,0001$). La probabilidad de presentar infección entre los días 9 y 28 del ingreso era también menor en este grupo (27% vs. 38% respectivamente, OR 0,65; IC 95% 0,43-0,97; $p = 0,0338$). En ambos grupos el número de bacteriemias era similar. Además, el número de infecciones nosocomiales (MD -0,42; IC 95% -0,79 - -0,05; $p = 0,0248$), el número de días de tratamiento con antibióticos

(MD -2,3; IC 95% -4,1 - -0,5; $p = 0,001$) y el número de días libre de antibiótico (MD 2,1; IC 95% 0,3 - 3,9; $p = 0,0197$) era también inferior en el grupo suplementado con NP. Sin embargo, en números absolutos, hubo 100 infecciones en el grupo suplementado con NP y 114 en el grupo solo con NE. Ambos grupos presentaban una frecuencia similar de episodios de hiperglucemia, hipoglucemia, cantidad de insulina administrada, necesidad de tratamiento sustitutivo renal, alteración de los niveles de fósforo en sangre o de proteína C reactiva. No existían diferencias entre los grupos en la duración de ventilación mecánica, de la estancia en UCI, de la estancia en el hospital o de mortalidad en los 28 días del estudio. Los autores concluyen que la NP complementaria administrada a partir del cuarto día del ingreso en UCI en pacientes con aportes de NE insuficientes es beneficiosa, siempre y cuando el aporte calórico se ajuste al 100% de las necesidades energéticas, evitando la hiperalimentación. En este trabajo llama la atención que el aporte de proteínas al grupo control es bastante inferior a la recomendación actual, 0,8 g/kg de peso ideal y 0,6 g /kg de peso real, o un 45% menos respecto del 1,5 g/kg/día recomendado.

En un editorial, que acompaña a la publicación de este artículo, Vicent y Preiser⁴⁶ señalan que la administración de NP complementaria precoz debe de individualizarse de acuerdo a los objetivos nutricionales. Estos autores consideran que es importante no solo establecer cuál es el aporte calórico óptimo, sino también el aporte de proteínas más idóneo.

INFLUENCIA DE DIFERENTES FACTORES SOBRE LOS RESULTADOS DEL USO DE NP COMPLEMENTARIA

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios en relación al uso de NP complementaria están influenciados por varios factores. En primer lugar hay que tener en cuenta, además del aporte calórico, el aporte proteico. Las guías de práctica clínica recomiendan administrar entre 1,3-1,5 g de proteínas/kg/día. Alcanzar este aporte de proteínas debe ser prioritario, tanto en la práctica clínica como en los futuros ensayos a realizar. Como se comentó anteriormente, en algunos trabajos en los que se analiza la ingesta proteica se demuestra que la evolución del pa-

ciente es peor cuando no se alcanzan las necesidades de proteínas.

Además, los resultados de los estudios que valoran la utilidad de la NP precoz pueden ser diferentes, según la patología y el tipo de enfermo estudiado. Dado que no todos los pacientes son iguales, el aporte calórico se debería de ajustar a los requerimientos individuales, para evitar la sobrealimentación. Para ello, sería interesante disponer de calorimetría indirecta en todos los centros, o al menos utilizar sistemáticamente alguna de las ecuaciones de estimación del gasto energético que mejor se ajusten al tipo de pacientes que se está tratando. De igual forma, se debe controlar todos los aportes de energía administrada con sueros, utilizados para cubrir necesidades hídricas y para diluir medicación, o con fármacos como propofol.

Por último, el estado de nutrición previo al ingreso en UCI puede también influir en los resultados del tratamiento nutricional. La mayoría de los autores están de acuerdo en permitir aportes de calorías inferiores a los requerimientos en los primeros días del ingreso, siempre y cuando el paciente presente un IMC normal. Sin embargo, los pacientes malnutridos recibirán NP precoz en los primeros días del ingreso, una vez conseguida la estabilidad hemodinámica, si con la NE no se alcanzan las necesidades nutricionales o presentan intolerancia digestiva.

ESTUDIOS FUTUROS

Hoy en día el aporte energético continúa siendo un tema controvertido. Es preciso identificar el efecto de la gravedad, de las complicaciones y de la duración de la enfermedad sobre la administración de energía. Todos estos aspectos están íntimamente relacionados. De tal forma, que a mayor gravedad de la enfermedad, mayor es la probabilidad de complicación y de la duración de la estancia en el hospital. Además, estancias más prolongadas se asocian a mayor número de complicaciones. Los enfermos que presentan una duración del ingreso más prolongado reciben mayor volumen de NE y/o NP. Además, como se ha revisado anteriormente, la mayoría de los estudios sobre el aporte óptimo de energía se han realizado en pacientes ingresados en UCI. Sin embargo, muchos enfer-

mos que están en otras áreas de hospitalización también necesitan soporte nutricional. En estos casos, la base de la prescripción calórica se realiza aplicando la analogía a partir de los resultados obtenidos en pacientes críticos.

Por tanto, se necesitan nuevos estudios que ayuden a establecer la mejor pauta de tratamiento nutricional. En este sentido, en la actualidad está en marcha un nuevo trabajo de Arabis *et al.*⁴⁷, iniciado en noviembre del año 2009, que tiene previsto su finalización en noviembre del 2013. Este grupo está realizando un estudio controlado, internacional y multicéntrico en que participan cinco centros. El objetivo es analizar el efecto de la hipoalimentación permisiva frente a la alimentación recomendada en la actualidad sobre la mortalidad en los primeros 90 días del ingreso en UCI médico-quirúrgicas. Además, se estudiará el efecto sobre mortalidad en los primeros 28 días y en los 180 días posteriores al ingreso, duración de estancia en UCI y en el hospital e incidencia de hipoglucemia, hipocaliemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, infección, síndrome de realimentación y diarrea. Incluye un total de 862 pacientes adultos, que se prevé permanecerán en la UCI un periodo superior a 72 h, sometidos a nutrición por vía enteral en las primeras 48 h. Los pacientes se asignan a dos grupos de intervención. Los enfermos en el grupo de alimentación permisiva reciben una media del 50% (entre el 40%-50%) de sus requerimientos energéticos mientras que otro grupo recibe un 100% (entre 70%-100%) de las calorías calculada con diferentes ecuaciones predictivas. En ambos grupos se administra 1,2-1,5 g de proteínas/kg/día. Todos los pacientes reciben minerales y vitaminas diariamente. La decisión de iniciar NP depende de los protocolos individuales de cada centro, pero en todos los casos este tratamiento no se inicia hasta pasados 7-10 días del ingreso.

CONCLUSIÓN

Al cabo de 40 años de experiencia con el soporte de nutrición artificial, continuamos con dudas acerca del aporte calórico óptimo del tratamiento nutricional. Históricamente hemos pasado de la hiperalimentación al aporte energético restringido, junto con un aporte hiperproteico, al menos durante la primera semana en pacientes críticos que parten de un buen estado

de nutrición, al tiempo que otros proponen en la actualidad un aporte energético en equilibrio con las mediciones o estimaciones del gasto energético real desde el principio con independencia del estado nutricional previo. La división entre hipoalimentación permitida y alimentación completa es neta y no parece que vaya a ver acuerdo en los próximos años. Sin nuevos ensayos clínicos planeados para resolver esta controversia, será difícil alcanzar un acuerdo. Sin embargo, como ya se ha señalado, existen múltiples factores que pueden influir en los resultados de comparar distintos aportes calóricos: enfermos críticos vs. no críticos, heterogeneidad natural de las distintas patologías primarias, estado nutricional previo, vías de alimentación, duración del estudio, variables primarias y secundarias seleccionadas, etc. Ahora mismo, y en el futuro, el médico tendrá que ajustar su juicio clínico para hacer una prescripción individualizada que mejor se corresponda con las características y evolución clínica del paciente concreto que tiene delante. Tendrá que evitar la sobrealimentación. Pero decidir entre aporte total o parcial de los requerimientos energéticos desde el comienzo del tratamiento requerirá una consideración cuidadosa del perfil clínico de ese enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olveira Fuster G, González-Romero S. Nutrición en el Adulto. En: Gil A (Director), Maldonado Lozano J, Martínez de Victoria Muñoz E (coordinadores). Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición Humana en el estado de salud. Editorial Panamericana, Madrid, 2ª Edición, 2010. p. 288-317.
2. Butte NF, Caballero B. Energy Needs: Assessment and Requirements. En: Shils, Maurice E.; Shike, Moshe; Ross, A. Catharine; Caballero, Benjamin; Cousins, Robert J., editor. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Hill JO, Catenacci VA, Wyatt HR. Obesity: Etiology. En: Shils, Maurice E.; Shike, Moshe; Ross, A. Catharine; Caballero, Benjamin; Cousins, Robert J., editor. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
4. Stephen F. Lowry, J. Martin Perez. The Hypercatabolic State. En: Shils, Maurice E, Shike, Moshe; Ross, A. Catharine; Caballero, Benjamin; Cousins, Robert J., editor. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1381-400.
5. Branson RD, Johannigman JA. The measurement of energy expenditure. *Nutr Clin Pract.* diciembre de 2004;19:622-36.
6. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature. *Nutr Clin Pract.* agosto de 2011;26:426-33.
7. Ireton-Jones C. Adjusted body weight, con: why adjust body weight in energy-expenditure calculations? *Nutr Clin Pract.* agosto de 2005;20:474-9.
8. Frankenfield DC, Rowe WA, Smith JS, Cooney RN. Validation of several established equations for resting metabolic rate in obese and non-obese people. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:1152-9.
9. Barak N, Wall-Alonso E, Sitrin M. Evaluation of stress factors and body weight adjustment currently used to estimate energy expenditure in hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26:231-8.
10. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:27-36.
11. Frankenfield D. Validation of an equation for resting metabolic rate in older obese, critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:264-9.
12. Anderegg BA, Worrall C, Barbour E, Simpson KN, Delegge M. Comparison of resting energy expenditure prediction methods with measured resting energy expenditure in obese, hospitalized adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:168-75.
13. Weijts PJM, Kruijenga HM, Van Dijk AE, Van der Meij BS, Langius JAE, Knol DL, et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in adult outpatients and inpatients. *Clin Nutr.* 2008;27:150-7.
14. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Longitudinal prediction of metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:700-12.
15. Shires GT, Canizaro PC, Lowry SF. Fluid, electrolyte, and Nutritional Management of the Surgical Patient. In Schwartz SL (ed): Principles of Surgery. McGraw-Hill Book Company, New York, U.S.A., 4th Edition, 1984, 45-80.
16. M León. Optimización del aporte energético en nutrición artificial: Segunda lección Jesús Culebras. *Nutr Hosp.* 2011;26:1201-9.
17. Zaloga GP, Roberts P. Permissive underfeeding. *New Horiz.* 1994;2:257-63.
18. Frankenfield DC, Smith JS, Cooney RN. Accelerated nitrogen loss after traumatic injury is not attenuated by achievement energy balance. *J Parenter Nutr.* 1997;21:324-9.

19. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26: 174-1.
20. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest.* 2003;124: 297-305.
21. Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, Tyburski JG, Wilson RF, Janisse JJ, et al. Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2005;33:2507-12.
22. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:569-77.
23. Rice TW and The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury. The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307: 795-803.
24. Owais AE, Bumby RF, MacFie J. Review article: permissive underfeeding in short-term nutritional support. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:628-6.
25. Jiang H, Sun MW, Hefright B, Chen W, Lu CD, Zeng J. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition.* 2011;30:730-7.
26. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlandson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery.* 1982;92: 771-9.
27. Waters DL, Dechert R, Bartlett R. Metabolic studies in head injury patients: a preliminary report. *Surgery.* 1986;100:531-4.
28. McCowen KC, Friel C, Sternberg J, Chan S, Forse RA, Burke PA, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications -a randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2000;28:3606-11.
29. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:350-7.
30. Villet S, Chiolo RL, Bollmann MD, Cayeux R N MC, Delarue J, Berger MM. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24:502-9.
31. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr.* 2006;25:37-44.
32. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
33. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, Savard JF, Aboud I, Tadie JM, et al. Impact of calorie deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr.* 2009;101:1079-87.
34. Strack van Schijndel RJ, Weijs PJ, Koopmans RH, Sauerwein HP, Beishuizen A, Girbes AR. Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation decreases mortality in critically ill, long term acute female patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13:R132.
35. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SDW, Driessen RH, de Jong E, Girbes ARJ, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:60-8.
36. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. Parenteral nutrition in the ICU: guidelines. *Clin Nutr.* 2009;28:387-400.
37. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parent Enter Nutr* 2009;33:277-316.
38. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society from Parenteral and Enteral Nutrition: executive summary. *Crit Care Med.* 2009; 35: 1757-61.
39. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001;29:2264-70.
40. Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, Jiang X, Heyland DK. Nutrition therapy in the critical care setting: what is "best achievable" practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2010;38:395-401.
41. Cahill NE, Murch L, Jeejeebhoy K, McClave SA, Day AG, Wang M, et al. When early enteral feeding is not possible in critically ill patients: results of a multicenter observational study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:160-8.
42. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37: 601-9.

43. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *NEJM* 2011; 365:506-17.
44. Vanderheyden S, Casaer MP, Kesteloot K, Simoons S, De Rijdt T, Peers G et al. Early versus late parenteral nutrition in ICU patients: cost analysis of the EPaNIC trial. *Crit Care*. 2012;16:R96.
45. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2012.
46. Vicent JL, Preiser JC. When should we add parenteral to enteral nutrition?. *Lancet* 2012; 012 Dec 3. pii: S0140-6736(12)61893-5. doi: 10.1016/S0140-6736 (12)61893-5. [Epub ahead of print]
47. Arabi YM, Haddad SH, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Sakkijha M et al. Permissive underfeeding versus target enteral feeding in adult critically ill patients (PermiT Trial): a study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:191-8.

La nutrición debe ser siempre considerada la primera terapia del paciente

8

GARCÍA-PERIS, PILAR

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

VELASCO GIMENO, CRISTINA

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

Correspondencia: pgarciap.hgugm@salud.madrid.org

Conceptos clave

- ✓ La desnutrición en el paciente hospitalizado es el resultado de la compleja interacción entre enfermedad, alimentación y nutrición. Cuando el estado nutricional es deficiente, se compromete el retraso en la recuperación, se prolonga la estancia hospitalaria, se incrementa la tasa de ingresos prematuros, aumenta el riesgo de infecciones y disminuye la calidad de vida. La alimentación y la nutrición del enfermo es el pilar en el que se debe basar el tratamiento médico integral del paciente desde su ingreso en el hospital hasta el alta.
- ✓ La evaluación del estado nutricional es una aproximación exhaustiva a la situación nutricional de un paciente mediante el uso de la historia clínica, farmacológica y nutricional, la exploración física, las medidas antropométricas y los datos del laboratorio. Esta evaluación nutricional permitirá realizar un correcto diagnóstico.
- ✓ El tratamiento nutricional ha demostrado ser eficaz en la prevención y/o tratamiento de la desnutrición y por tanto capaz de revertir todos los efectos deletéreos derivados de ella. Dicho tratamiento debe seguir un algoritmo de decisión claro y exhaustivo para su correcta prescripción. Tras el diagnóstico debe seguir el cálculo de los requerimientos del paciente. Posteriormente y como primera indicación en el tratamiento médico del enfermo figurará la terapia nutricional que se considere adecuada, teniendo en cuenta la situación clínica del enfermo la posibilidad de utilizar la vía oral o no y en el caso de que ésta opción no sea posible la funcionalidad o no de la vía digestiva que será determinante a la hora de elegir qué tipo de nutrición artificial empleamos. Por tanto la intervención nutricional debe incluir siempre, la dieta oral y las modificaciones pertinentes a la misma, la prescripción de suplementos nutricionales orales para optimizar esa dieta oral si fuese necesario y por último, la nutrición artificial en sus dos modalidades, la nutrición enteral y la nutrición parenteral.
- ✓ El soporte nutricional debe tener una evolución racional y es frecuente que un mismo paciente que haya estado con NPT, esté a la vez con NE, con el fin de optimizar el aporte energético o porque la vía digestiva es ya funcional y la transición de un soporte nutricional a otro es posible. Este traspaso de una terapia nutricional a otra requiere un seguimiento continuado del enfermo, con el fin de asegurar en todo momento que se alcanzan los requerimientos del enfermo.

INTRODUCCIÓN

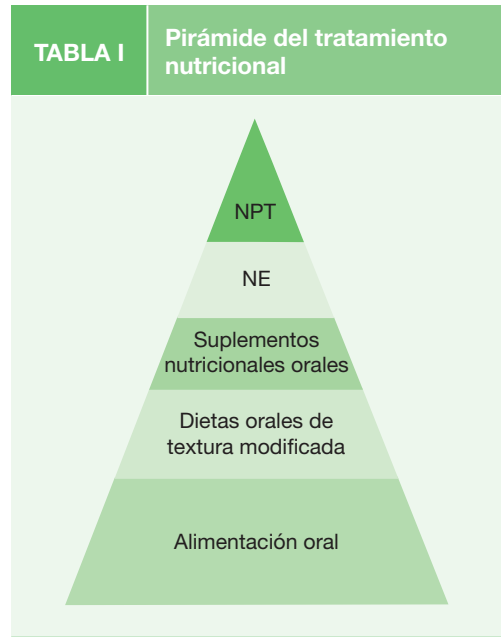
La necesidad de mantener un estado nutricional adecuado no es un fenómeno nuevo. Ya Hipó-

crates decía que las heridas limpias curan mejor con una buena nutrición. Lo que sí es cierto, es el interés que en los últimos años ha despertado este campo.

Nos podríamos preguntar a qué se debe este replanteamiento casi con carácter de urgencia. Según Heymsfield, el motivo desencadenante se apoya en tres acontecimientos científicos: en primer lugar, se conocen mejor los deterioros fisiológicos progresivos a que conducen las situaciones de desnutrición y ayuno. En segundo lugar, se sabe que la desnutrición es una situación de riesgo que puede estar ocasionada por múltiples procesos patológicos y, en tercer lugar, en los últimos años ha existido un gran avance en el desarrollo de nuevos métodos de nutrición artificial¹.

Ante un panorama en principio tan esperanzador, podríamos pensar que en la actualidad la desnutrición en los hospitales sería prácticamente inexistente. Nada más lejos de la realidad como veremos a lo largo de este capítulo. En él, revisaremos la prevalencia de la desnutrición en los hospitales, la etiología, las consecuencias de la misma, y su correcto diagnóstico. A continuación, enunciaremos las posibles soluciones de las que disponemos en la actualidad para afrontar este grave problema y que pasan, lógicamente, por considerar la alimentación y la nutrición del enfermo como parte del tratamiento médico integral del paciente desde el momento del ingreso en el hospital. Desde el principio queremos insistir en que, cuando hablamos de tratamiento nutricional, no debemos olvidar que el 90% de los pacientes ingresados comen por vía oral y solo el 10% está con soporte nutricional artificial. Es decir, el tratamiento nutricional de un enfermo incluye, como se describe en la [tabla I](#), tanto la dieta oral (DO), como la nutrición enteral (NE), como la nutrición parenteral (NP), y este tratamiento nutricional debe ser la primera indicación que figure en la prescripción médica.

La desnutrición se define como un estado de deficiencia de energía, proteína u otro nutriente



específico, que produce un cambio mensurable en la función corporal y puede corregirse con tratamiento nutricional adecuado.

Dentro de los grupos de riesgo, si excluimos los países del tercer mundo dado que no es el tema que nos ocupa, en los países desarrollados las poblaciones de riesgo son los que se describen en la [tabla II](#). Como vemos, los pacientes hospitalizados configuran un grupo a tener en cuenta de forma prioritaria.

En los hospitales existen una serie de prácticas inadecuadas que favorecen la desnutrición en los pacientes^{2,3}. Entre estas podemos destacar que la mayoría de las veces no se pesa ni se talla a los enfermos al ingreso, con lo que no podemos tener un peso de referencia con el que com-

TABLA II	Grupos de riesgo de desnutrición	
	Tercer Mundo	Países desarrollados
<ul style="list-style-type: none"> • Lactantes y niños • Ancianos • Embarazadas • Marginados/alcohólicos • Institucionalizados • Enfermos crónicos ambulatorios 		<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados • Pérdida de peso reciente $\geq 10\%$ • Descenso ingesta > 10 días • Pérdidas prolongadas de nutrientes • Situaciones hipercatabólicas • Interacción fármaco-nutriente

parar. El uso prolongado de sueroterapia, el no apuntar lo que el paciente come realmente, la suspensión de comidas por pruebas diagnósticas, el desconocimiento de los productos nutricionales, la prescripción de dietas orales inadecuadas, el retraso en prescribir una nutrición artificial etc., son algunas de las causas que pueden favorecer la desnutrición en este ámbito.

La desnutrición relacionada con la enfermedad constituye un problema sanitario de elevada prevalencia y altos costes. Afecta a unos 30 millones de personas en Europa y conlleva un coste asociado de unos 170 mil millones de euros anuales⁴.

Representantes de los Ministerios de Sanidad de los estados miembros de la Unión Europea (UE), bajo la presidencia checa, médicos expertos, representantes de las administraciones sanitarias y de grupos de seguros sanitarios, ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) y ENHA (Alianza de Salud Nutricional Europea), firmaron el 11 de junio de 2009 la Declaración de Praga, y llegaron a la conclusión unánime de que la desnutrición relacionada con la enfermedad es un problema urgente de salud pública y en el ámbito de los hospitales en Europa. En dicha declaración, se pone especial énfasis en la importancia de adoptar las acciones apropiadas para prevenir la desnutrición, causante de una morbilidad y una mortalidad innecesarias. Para ello, se debe ayudar al progreso en la eficacia de los sistemas sanitarios europeos⁵ y mantener un compromiso continuo para la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Las acciones para luchar contra la desnutrición relacionada con la enfermedad se integran en la estrategia sanitaria de la UE (*Together for health: a Strategic Approach for the EU 2008-2013*)^{6,7}, continuando en la línea de recomendaciones propuestas en la resolución sobre Alimentación y Cuidado Nutricional en los hospitales, promovida por el Comité de Ministros del Consejo de Europa en 2003⁸. En esta resolución, ya se ponía de manifiesto la importancia de la desnutrición en los hospitales, así como medidas encaminadas a su prevención y tratamiento.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) ha elaborado, en diciembre del 2010, con 19 sociedades científicas españolas,

un *Consenso Multidisciplinar para Abordar la Desnutrición Hospitalaria en España*⁹.

La desnutrición en el paciente hospitalizado es el resultado de la compleja interacción entre enfermedad, alimentación y nutrición. Cuando el estado nutricional es deficiente, se compromete el retraso en la recuperación, se prolonga la estancia hospitalaria, se incrementa la tasa de reingresos prematuros, se facilita una mayor susceptibilidad a la infección y se altera sensiblemente la independencia del individuo y su calidad de vida, contribuyendo a aumentar la morbimortalidad y repercutiendo negativamente en los costes sanitarios¹⁰⁻¹³.

La prevalencia de la desnutrición relacionada con la enfermedad es del 20%-50%¹⁴⁻¹⁵. La utilización de herramientas de cribado define el primer paso en la prevención y tratamiento de los pacientes en riesgo de desnutrición y desnutridos. La información obtenida mediante el *EuroOOPS Study*, que empleó la herramienta *Nutrition Risk Screening 2002* (NRS 2002) para evaluar 5061 pacientes ingresados en hospitales europeos, señala un riesgo de desnutrición, de un 32,6%¹⁶.

En España, la prevalencia de desnutrición de los pacientes hospitalizados se ha estimado entre el 30% y el 50% y, al igual que en otros países, aumenta a medida que se prolonga la estancia hospitalaria. Sin embargo, estos datos se extraen de estudios de ámbitos restringidos que no permiten conocer la verdadera magnitud del problema sanitario (prevalencia) ni económico (costes)¹⁷⁻²⁰.

El reciente estudio PREDYCES® (*Prevalencia de la Desnutrición Hospitalaria y Costes Asociados en España*)²¹ realizado por SENPE aporta datos muy relevantes. Se ha realizado en 1.597 pacientes de 31 centros hospitalarios, representativos del mapa sanitario en todo el territorio nacional y en condiciones de práctica clínica habitual. Entre sus resultados destacan:

El 23% de los pacientes ingresados en un hospital español están en riesgo de desnutrición (según criterios de test de cribado NRS 2002). Los pacientes mayores de 70 años, presentan significativamente más riesgo nutricional que el resto (37% vs. 12,3%; $p < 0,001$). Tanto al ingreso como al alta, la mayor prevalencia de desnutrición se concentró en el grupo etario de mayores de 85 años, con un 47% de desnutrición al ingreso y un 50% al alta.

Por otro lado, un 9,6% de los pacientes no desnutridos desarrollaron desnutrición durante su hospitalización y el 28,2% de los pacientes que ingresan con riesgo nutricional en el hospital, no presentaron desnutrición al alta.

Los pacientes con desnutrición (al ingreso o al alta) tuvieron una estancia media hospitalaria significativamente superior (11,5 días vs. 8,5 días; $p < 0,001$ y 12,5 días vs. 8,3 días; $p < 0,001$).

En términos económicos, el coste hospitalario fue más elevado en los pacientes que ingresaron con riesgo nutricional, respecto a quienes no presentaron riesgo al ingreso (8.207 € vs. 6.798 €; $p < 0,05$), con una diferencia media de 1.409 € por enfermo. Al analizar el coste en función del estado nutricional, la diferencia más marcada se presentó entre quienes se desnutrieron durante la estancia hospitalaria (desnutridos al alta y sin riesgo nutricional al ingreso), respecto a quienes no presentaron desnutrición en ningún momento (12.237 € vs. 6.408 €; $p < 0,01$).

La evaluación del estado nutricional es una aproximación exhaustiva a la situación nutricional de un paciente mediante el uso de la historia clínica, farmacológica y nutricional del individuo, el examen físico, las medidas antropométricas y los datos de laboratorio.

Es importante entender la distinción entre malnutrición causada por desnutrición (inanición no complicada) o por sobrenutrición (obesidad), y la malnutrición relacionada con la enfermedad, ya que el éxito en el tratamiento de esta última requiere intervenciones nutricionales, médicas y/o quirúrgicas, pues las intervenciones nutricionales, por sí solas, no resolverán las anomalías metabólicas relacionadas con la enfermedad o el trauma²².

La evaluación nutricional es, por tanto, una evaluación global que comprende tanto el estado de nutrición del individuo, como la gravedad de la enfermedad subyacente, debido a la estrecha relación existente entre ambos.

Además, la evaluación de aspectos socioculturales, religiosos o hábitos personales del paciente, aportan información sobre los recursos y la capacidad para preparar los alimentos y son factores decisivos que puedan afectar la ingesta y el estado nutricional de los mismos²³.

Para diagnosticar la desnutrición se deben combinar datos extraídos de la anamnesis del enfermo, la exploración física y determinados

parámetros analíticos. En la [tabla III](#) se resumen los criterios diagnósticos de desnutrición.

IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El tratamiento nutricional, ha demostrado ser eficaz en la prevención y/o tratamiento de la desnutrición, y por tanto capaz de revertir todos los efectos deletéreos de ella derivados. Hay evidencia científica de que la terapia nutricional disminuye la morbilidad, la estancia media y es por tanto económicamente rentable en diversas situaciones clínicas tanto a nivel hospitalario como en la comunidad^{16,24-27}.

Por todo lo anteriormente expuesto, la terapia nutricional debe ser considerada como parte esencial del tratamiento médico integral del paciente y único medio de prevenir y/o recuperar el estado nutricional de un enfermo. La terapia nutricional para ser eficaz debe seguir un algoritmo de decisión claro y exhaustivo para su correcta prescripción ([Tabla IV](#)).

Como podemos observar en dicho algoritmo, después de la valoración del estado nutricional, se procederá al cálculo de los requerimientos del paciente. Posteriormente y como primera indicación en el tratamiento médico del enfermo, figurará la terapia nutricional que se considere adecuada, teniendo en cuenta la situación clínica del enfermo, la posibilidad de utilizar la vía oral o no y, en el caso de que esta opción no sea posible, la funcionalidad o no de la vía digestiva que será determinante a la hora de elegir qué tipo de nutrición artificial empleamos²⁸.

Por tanto, la intervención nutricional debe incluir siempre la dieta oral y las modificaciones pertinentes a la misma, la prescripción de suplementos nutricionales orales (SNO) para optimizar esa dieta oral si fuese necesario y por último, la nutrición artificial en sus dos modalidades, la nutrición enteral y la nutrición parenteral. Siempre en este orden y según figura en el algoritmo de decisión.

DIETA ORAL

La dieta oral de un enfermo debe ser la primera indicación que figure en el tratamiento médico. No debemos olvidar, como ya se ha comentado con anterioridad, que el 90% de los

TABLA III

Clasificación de la desnutrición según la gravedad de la alteración de los parámetros nutricionales (cita Rosa Burgos, Libro Ángel Gil)

	Valor normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
IMC (kg/m ²)	18,5-28	17-18,4	16-16,9	<16
Porcentaje peso habitual	< 95	94,9-85	84,9-75	<75
Pérdida de peso (%)				
1 semana	<1	1-2	2	>2
1 mes	<2	5	5	>5
2 meses	<3	5	5-10	>10
3 meses	<7,5	10	10-15	>10
Medidas antropométricas	> p 15	< p15	< p10	< p5
Albúmina (g/dl)	3,6-4,5	2,8-3,5	2,1-2,7	< 2,1
Transferrina (mg/dl)	250-350	150-200	100-149	< 100
Prealbúmina (mg/dl)	18-28	15-17,9	10-14,9	< 10
RBP (mg/dl)	2,6-7	2-2,6	1,5-2	< 1,5
Linfocitos (células/mm ³)	> 2.000	1.200-2.000	800-1.200	< 800
Colesterol (mg/dl)	≥ 180	140-179	100-139	< 100
VGS	A	B	C	C
NRS	0	1-2	3	3
MUST	0	1	2	2

enfermos ingresados en un hospital se alimentan por vía oral²⁹.

Este dato debe resultar decisivo para valorar cómo se merece la importancia que la cocina tiene en un hospital³⁰.

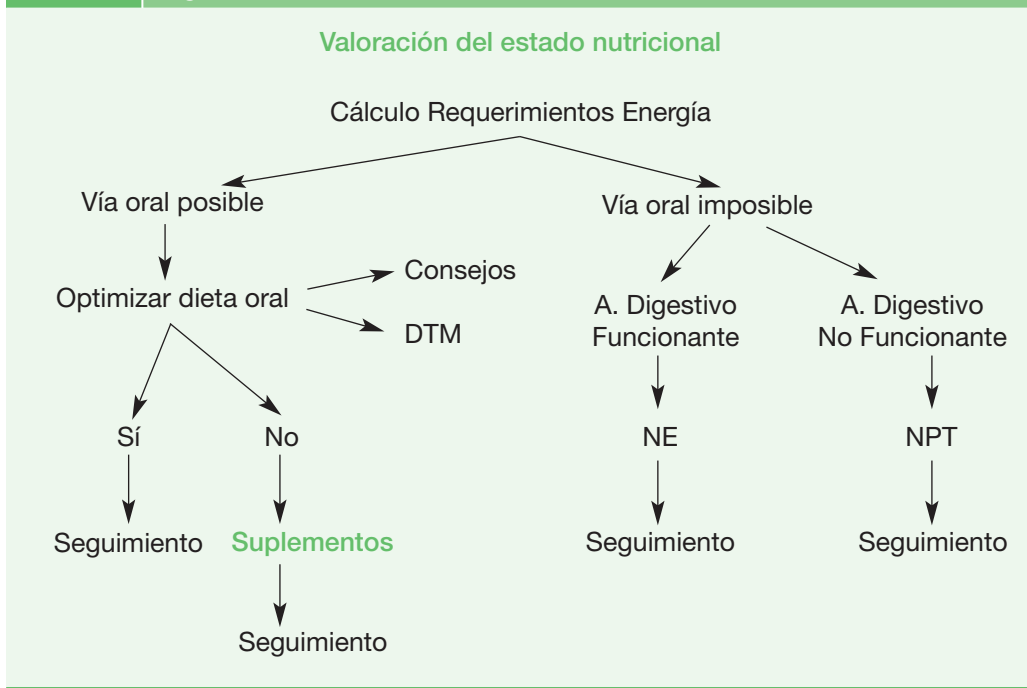
El propósito de la dieta oral de un paciente es proporcionarle el aporte de nutrientes necesario según sus requerimientos energéticos, sin olvidar que, simplemente por el hecho de estar ingresado, sufre una situación de estrés sobreañadido que debe ser tenido en cuenta. Para conseguir este propósito fundamental e innegociable, se debe intentar que la dieta oral se adapte individualmente, y para ello se procederá a tener en cuenta las preferencias del paciente, su capacidad digestiva, la presencia o no de disfagia, etc.

Para que todo esto sea posible, debe existir una relación estrecha entre el servicio de alimentación y la unidad de nutrición. Para que esta relación sea eficaz, es imprescindible elaborar un código de

dietas basales y terapéuticas³¹ lo más amplio posible y adaptado a las necesidades y posibilidades del hospital, y controlar estrictamente su cumplimiento. En el código de dietas, se deben incluir siempre dietas de textura modificada de diferente consistencia, con diferentes aportes de energía, o de algún nutriente (fibra, sodio, potasio,...), eliminación de algún alimento específico (gluten), dietas con contenidos variables de proteínas, carbohidratos, y grasas (p. ej., dietas cetogénicas, dietas para insuficiencia renal, para diabéticos, dislipemias,...). Sería también deseable, con el fin de optimizar la ingesta oral del paciente, poder ajustar el número y la frecuencia de comidas.

Como es lógico, la relación entre el personal de cocina y el de la unidad de nutrición y a su vez el de este con las unidades de hospitalización, debe ser muy estrecha, ya que solo estando de acuerdo, es posible que todo el engranaje funcione. Teniendo en cuenta esta premisa, los die-

TABLA IV Algoritmo de decisión del tratamiento nutricional



tistas deben velar por el estricto cumplimiento del código de dietas e informar a la cocina de la cantidad, tipo y características de las dietas a preparar, los cambios en algún menú cuando sea imprescindible hacerlo, etc. Dentro del trabajo de los dietistas de cocina está la supervisión del emplatado de las dietas en la cinta de emplatado, atender y solucionar las peticiones de las plantas sobre modificaciones o errores en las dietas, etc. En la actualidad, con el avance producido en la informática, todos estos procesos se han facilitado bastante y son pocas las cocinas que todavía no están informatizadas, tanto a nivel de elaboración de dietas, como de control del almacén, etc.

Ahora bien, la informática nunca podrá sustituir la relación humana entre los profesionales de la cocina, la unidad de nutrición y las unidades de hospitalización. El que este engranaje funcione es la única forma de asegurar que la dieta que llega al paciente esté prescrita adecuadamente, elaborada con un control nutricional, culinario e higiénico correcto, que mantiene la temperatura adecuada y como no, que lleve la presentación que toda persona se merece, siempre acorde a su dignidad como tal.

Como decía el profesor Rojas, no debemos de olvidar que la comida es, o debería ser, el único momento agradable del día para un enfermo hospitalizado.

Concientes de que la realidad no es tan óptima como parece, a tenor de la prevalencia de desnutrición en los hospitales y que comentábamos al principio de este capítulo, el Comité de Ministros del Consejo de Europa ha aprobado, en noviembre de 2003, una resolución sobre alimentación y nutrición en los hospitales⁸. En esta resolución han participado 18 países, incluido España y se insiste de forma clara en la importancia de la cocina hospitalaria, como vehículo primordial para intentar resolver el problema de la desnutrición en los hospitales y evitar las consecuencias deletéreas que de ella se derivan.

SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES

La dieta oral de un paciente debe ser evaluada cada día, como cualquier otro tratamiento médico, y así poder comprobar si la consume en su totalidad o no y en caso de que no sea así, estu-

diar los motivos. En ocasiones, puede ser que la dieta prescrita no sea la correcta, por ejemplo en cuanto a la textura o que, por los motivos que fueren, el paciente no puede ingerirla en su totalidad. En estos casos, se procederá a optimizar la dieta oral de nuevo y, si aún así no se consiguiera el objetivo nutricional previsto, se prescribirán suplementos nutricionales orales (SNO). Estos se definen como aquellos preparados nutricionales, completos o no en cuanto a su composición, que complementan una dieta oral insuficiente.

Con la evidencia actual^{32,33}, los SNO solo parecen tener un posible efecto beneficioso en aquellos enfermos que presentan un riesgo de desnutrición moderado o alto, mientras que en los pacientes con un bajo riesgo de desnutrición el beneficio parece improbable.

Por este motivo, la indicación no debe hacerse sin una información exacta sobre la ingesta espontánea de alimentos por vía oral, el estado nutricional del paciente y lo que es más importante, sobre la capacidad funcional del mismo. El conocimiento previo de estas premisas hará posible una evaluación posterior sobre la repercusión de los SNO en estos parámetros.

Desgraciadamente, esta condición sobre el uso de los SNO que parece tan evidente, no siempre se sigue y cuando se revisan metanálisis sobre su utilización, con una frecuencia relativamente alta, se observa que no están registrados los pesos previos de los enfermos, ni tampoco, los de después del tratamiento, muchas veces no queda registrado por escrito el nombre del SNO, ni la cantidad tomada y por tanto, rara vez sabemos el beneficio real de los mismos.

Así pues, los objetivos que hay que plantear a la hora de prescribir los suplementos orales son: aumentar la ingesta total de energía, mantener y/o recuperar el estado nutricional y mantener y/o mejorar la capacidad funcional del paciente. Por tanto, toda prescripción de SNO debe ir precedida siempre de una evaluación correcta del estado nutricional.

Los criterios para una prescripción apropiada de los SNO son que el paciente presente una ingesta oral insuficiente, haber recibido consejos dietéticos y/o tener alteraciones en la deglución, capacidad de absorción alterada, o circunstancias sociales que hacen difícil una modificación dietética.

Las contraindicaciones teóricas serán: que el paciente tenga un buen estado nutricional y no se prevea alteración en su ingesta oral y pacientes con riesgo de sufrir broncoaspiración (disfagia importante, alteración del estado de conciencia, etc.).

La clasificación de los SNO, se puede observar en la [tabla V](#).

Los criterios de selección de los SNO se harán según sus características físicas (sabor, olor, consistencia y aspecto), la composición de nutrientes, la función gastrointestinal del paciente, la enfermedad subyacente y el coste.

La distribución horaria es variable y siempre debe adaptarse individualmente: entre comidas, en pequeñas tomas a lo largo del día, con la comida principal, con la medicación, al despertar, por la tarde o por la noche. Siempre se debe intentar conseguir que los suplementos nutricionales no disminuyan el consumo de alimentos por vía oral.

TABLA V Suplementos	
Tipos	
Nutriente	Energéticos: densidad calórica ≥ 1,5 Cal/ml Proteicos: aporte de proteínas ≥ 18% Mixtos: energéticos y proteicos Con o sin fibra
Patología	Específicos: diabetes, malabsorción de grasas, úlceras por decúbito...
Presentación	Sabor: chocolate, vainilla, café, salados... Consistencia: Polvo, líquido, semisólido (<i>pudding</i> , natillas) y barritas Envase: brick, botella de cristal, lata...

La temperatura de los mismos es algo que depende de las apetencias del enfermo, si bien es verdad que, en general, se prefieren fríos. Siempre, eso sí, se debe insistir en que se tomen despacio, bien con la pajita que muchos llevan anexa en el envase o en vaso.

Tanto el horario como el tipo de suplemento se debe consensuar con el paciente, con los familiares o con el personal responsable del mismo.

Muy recientemente se ha publicado una revisión sistemática³⁴ sobre la adhesión de los enfermos a los SNO, algo prioritario para conseguir el objetivo de los mismos, es decir, incrementar la ingesta nutricional y prevenir la desnutrición. Como conclusiones, el estudio resalta que, en general, la adhesión es buena, especialmente a los SNO de alta densidad energética, demostrando que estos sí incrementan la ingesta total de energía y muestran efectos clínicos beneficiosos.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Siguiendo el algoritmo de decisión, para un correcto tratamiento nutricional cuando en un paciente la vía oral no sea posible, se planteará la opción de utilizar nutrición artificial. La nutrición artificial está indicada cuando un enfermo no puede, no debe o no quiere comer por vía oral²⁸. Estará por tanto indicada en todos aquellos pacientes en los que se prevea una ingesta oral insuficiente durante un período superior a 5-7 días. En pacientes con desnutrición o con una situación catabólica aguda, este periodo se acorta y se aconseja iniciarlo de manera precoz.

Se distinguen dos modalidades de nutrición artificial, la nutrición enteral (NE) y la nutrición parenteral (NP).

La incapacidad para utilizar la vía digestiva es la única indicación de la NP y la única contraindicación de la NE. Esta es más fisiológica que aquella, al mantener la integridad de la barrera gastrointestinal y además es más económica.

Por este motivo se preferirá siempre que sea factible la NE. Sin embargo, en algunos casos no es posible conseguir un acceso adecuado o bien existe una contraindicación que impide su utilización y es preciso prescribir una NP. Hay que tener en cuenta además, que las complicaciones de la NP aumentan a medida que transcurre el tiempo, por lo que es necesario reevaluar al

paciente para poder iniciar NE u oral tan pronto como sea posible.

NUTRICIÓN ENTERAL

La NE propiamente dicha se define como la administración de nutrientes por vía digestiva a través de accesos nasoentéricos y enterostomías^{28,35}. Los accesos entéricos más frecuentes son los nasogástricos, nasoduodenales y nasoyeyunales; estos dos últimos, al ser accesos postpilóricos, han sido asociados a un menor riesgo de neumonía por aspiración y deberían ser de primera elección en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico por sedación, gastroparesia diabética etc.

Las enterostomías más frecuentes son las gastrostomías y las yeyunostomías, que pueden realizarse por cirugía, procedimientos endoscópicos (PEG y PEJ), o radiológicamente.

La elección de un acceso nasoentérico o una enterostomía dependerá fundamentalmente del tiempo que se prevea que va a estar el paciente con nutrición enteral. Existe un consenso adaptado por casi todas las sociedades científicas en que por encima de 4-6 semanas es recomendable valorar un acceso permanente o enterostomía.

El aporte energético total depende de la situación clínica de cada paciente, de la gravedad de la enfermedad y de la actividad física. Los requerimientos se calculan utilizando la ecuación de Harris Benedict, multiplicando por un factor de estrés (1-1,5) y por un factor de actividad física (1-1,3). El aporte suele oscilar entre 25-30 kcal/kg/día (20-25 kcal/kg/día en los pacientes más graves). En los pacientes gravemente desnutridos se recomienda comenzar con 18-20 kcal/kg/día, aumentando progresivamente para permitir el anabolismo hasta 35-40 Kcal/kg/día, vigilando la posible aparición de síndrome de realimentación.

En la actualidad, disponemos de una gran variedad de fórmulas de nutrición enteral, que se resumen en la [tabla VI](#) y que hacen fácil adaptarse a la patología de base del paciente, a su situación clínica y a sus requerimientos.

Como cualquier tratamiento médico, la NE no está exenta de complicaciones, clasificándose estas en mecánicas, infecciosas, gastrointestinales y metabólicas (hipo/hiperglucemia, alteraciones hidro-electrolíticas, síndrome de realimentación,...). Hay que mencionar que la mayoría de ellas se pueden prevenir con una

TABLA VI

Fórmulas poliméricas normoproteicas isocalóricas sin fibra
Fórmulas poliméricas normoproteicas isocalóricas con fibra
Fórmulas poliméricas normoproteicas concentradas
Fórmulas poliméricas normoproteicas hipocalóricas o diluidas
Fórmulas poliméricas hiperproteicas isocalóricas sin fibra
Fórmulas poliméricas hiperproteicas concentradas
Fórmulas oligoméricas peptídicas
Fórmulas oligoméricas monoméricas normoproteicas
Fórmulas específicas para insuficiencia renal
Fórmulas específicas para insuficiencia hepática
Fórmulas específicas para insuficiencia respiratoria
Fórmulas específicas para diabetes e hiperglucemia
Fórmulas específicas para situaciones de estrés
Fórmulas específicas para pacientes oncológicos
Fórmulas específicas para úlceras por presión
Fórmulas específicas para enfermedad de Crohn

correcta monitorización de todo el proceso. Esto incluye desde la correcta indicación de la NE, pasando por la comprobación de la correcta colocación del acceso, la elección de la fórmula, la monitorización de su administración (posición del cabecero de la cama del paciente, velocidad de administración, control del residuo gástrico,...) así como del control de deposiciones, nivel de hidratación, controles analíticos, etc. Como es lógico los controles deben ser más exhaustivos en enfermos desnutridos y críticos.

Al ser la NE un tratamiento médico, su prescripción debe ser individualizada y su seguimiento debe estar sometido a todos los controles de un tratamiento médico. De igual manera el etiquetado de la misma y su forma de administración debe ser como la de cualquier fármaco y su composición debe ser tenida en cuenta al prescribir el resto de la medicación, con el fin de evitar efectos adversos recíprocos.

NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral^{28,36} (NP) es una modalidad de soporte nutricional que consiste en la administración de nutrientes por vía intravenosa,

excluyendo, por tanto, la vía digestiva y algunas de las funciones metabólicas y del “filtro” del hígado.

La NP puede ser central o periférica, según la vía de acceso que se utilice. Asimismo, hablamos de NP total o parcial según se aporte o no todos los requerimientos estimados de nutrientes.

La NP necesita de la utilización de una vía para administración intravenosa, que puede ser central o periférica. Habitualmente se utiliza una vía central, ya que permite la infusión de soluciones hiperosmolares (> 800 mosm/L) con mayor seguridad. Según la duración prevista de la NP utilizaremos catéteres centrales de corta o de larga duración.

Los catéteres centrales más utilizados en el hospital son los accesos percutáneos a través de la vena subclavia o yugular.

Los catéteres centrales insertados por vía periférica (basílica, cefálica), se utilizan en algunos hospitales, especialmente en pacientes quirúrgicos. Tienen un coste menor que los catéteres centrales percutáneos, su inserción es más sencilla y representan un menor número de complicaciones derivadas de su colocación, al tiempo que menos graves.

Cuando la NP se va a administrar durante un tiempo prolongado (> 30 días) o bien en el domicilio del paciente, se suelen utilizar catéteres de larga duración, que pueden ser tunelizados (Hickmann®) o implantables (Port-a-Cath®).

El cálculo de requerimientos del paciente se estimará igual que se describió en el apartado de nutrición enteral, pero teniendo en cuenta la baja actividad física de estos pacientes debido a que en su mayoría son enfermos críticos^{37,38}.

El aporte calórico estimado se distribuye entre los tres principios inmediatos. Una pauta sencilla consiste en calcular el aporte proteico y las calorías que le corresponden y restarlo del aporte energético total. Estas calorías no-proteicas se distribuyen posteriormente entre hidratos de carbono y lípidos con una proporción 60-40/40-60.

Los carbohidratos constituyen la fuente principal de energía (50%-60% de las calorías no proteicas). El más utilizado es la D-glucosa. Se recomienda un aporte de glucosa entre 3-6 g/kg/día, sin superar 4-5 mg/kg/minuto.

El aporte proteico en NP se realiza en forma de soluciones con mezclas de aminoácidos libres, que aportan todos los aminoácidos esenciales y algunos de los no esenciales, a una dosis que depende de la situación clínica.

En cuanto a los lípidos, el aporte habitual en NPT es del 40%-50% de las calorías no proteicas, sin exceder de 1-1,5 g/kg/día. En la actualidad disponemos de fórmulas con LCT, MCT, lípidos estructurados, omega 3, y oleico en diferentes combinaciones y que debemos elegir teniendo siempre en cuenta la situación clínica del paciente y su patología de base. En general, se aconseja utilizar una fuente de lípidos que no aporte una cantidad excesiva de LCT en la mayor parte de las situaciones clínicas (enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, hepatopatía). En el paciente quirúrgico grave y en el paciente crítico se recomiendan las emulsiones ricas en omega-3.

En cuanto a los electrolitos, disponemos de varias formulaciones que aportan multielectrolitos y su utilización facilita la elaboración de la mezcla.

En referencia a las vitaminas, existen en el mercado varias formulaciones que aportan vitaminas lipo e hidrosolubles, vitaminas liposolubles aisladas o hidrosolubles aisladas. La mayor parte de los preparados no contienen vitamina K.

En cuanto a los oligoelementos existen varios preparados comerciales y disponemos además de una fórmula magistral que aporta 10 mg de zinc en 10 ml.

Al igual que la NE y como en cualquier tratamiento médico, la NPT puede presentar complicaciones, que desde un punto de vista pedagógico podemos clasificar en mecánicas, infecciosas y metabólicas. Decir que como en el caso de la NE, una correcta indicación, una precisa prescripción de la fórmula, teniendo en cuenta los requerimientos del paciente y una exhaustiva monitorización de todo el proceso, que incluye un seguimiento diario clínico y analítico de estos enfermos, minimiza el riesgo de complicaciones, que en el caso de la NPT pueden tener efectos nefastos para el paciente.

La elaboración de la NP se realizará siempre en un campana de flujo laminar y llegará al paciente perfectamente identificada en cuanto a su composición, volumen de infusión, etc.

Con el fin de evitar sobre todo las complicaciones metabólicas, la NPT se debe administrar siempre en infusión continua durante las 24 horas. Cuando ya existen indicios de hepatopatía o el enfermo esta con una ingesta calórica del 60% por vía oral o por NE, la NPT debe disminuirse en cuanto a cantidad e incluso administrarse solo en durante la noche.

La composición de la NPT debe ser evaluada diariamente e ir adaptándose diariamente a la evolución del enfermo y siempre debe ser tenida en cuenta a la hora de prescribir cualquier otro tratamiento médico. Esto es fundamental para no producir sobrecargas de volumen en el paciente y alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas.

OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL, CONSIDERADO COMO LA PRIMERA TERAPIA DEL PACIENTE

El soporte nutricional debe tener una evolución racional, y es frecuente que un mismo paciente que haya estado con NPT, esté a la vez con NE con el fin de optimizar el aporte energético o porque la vía digestiva es ya funcionante y la transición de un soporte nutricional a otro es posible³⁹. Esta transición debe ser siempre progresiva y nunca radical. Igualmente, la tolerancia oral después de una nutrición artificial debe ser

gradual, paulatina y, por supuesto, segura⁴⁰. Este traspaso de una terapia nutricional a otra requiere un seguimiento continuado del enfermo con el fin de asegurar en todo momento que los requerimientos del enfermo están siendo administrados y tolerados correctamente por vía oral. En caso contrario, será necesario reanudar la nutrición artificial, por la vía que esté indicada. Si la evolución es correcta en muchas ocasiones el enfermo necesitará unas recomendaciones específicas sobre su alimentación oral al alta.

En determinadas circunstancias, la retirada del soporte nutricional artificial, sobre todo de la NPT, se deberá plantear como la de cualquier otro tratamiento médico, cuando la evolución del enfermo sea negativa y se decida suspender todo tratamiento⁴¹.

En otros casos, el enfermo precisa ser dado de alta con nutrición artificial domiciliaria⁴².

Como hemos visto a lo largo de todo este capítulo, la atención nutricional a un paciente hospitalizado comienza desde el mismo momento de su ingreso y continúa hasta el alta e incluso en su domicilio. Para ello es necesario un equipo multidisciplinar especializado⁴³, formado por facultativos, dietistas y enfermeras, que programe, controle y supervise todo este proceso. Solo así, y considerando el tratamiento nutricional en su conjunto, desde la valoración del estado nutricional hasta el soporte nutricional más sofisticado, pasando por la alimentación oral, como la primera terapia del enfermo, conseguiremos detener la lacra de la desnutrición en el enfermo hospitalizado.

CONCLUSIONES

- La valoración del estado nutricional es el primer eslabón del tratamiento nutricional.
- El tratamiento nutricional es la primera terapia del tratamiento médico del enfermo.
- El tratamiento nutricional ha demostrado ser eficaz en la prevención y tratamiento de la desnutrición.
- El tratamiento nutricional incluye la dieta oral y el soporte nutricional artificial.
- La transición de tratamiento nutricional a otro debe ser racional y paulatina.
- Una atención nutricional adecuada requiere de un equipo multidisciplinar especializado que supervise todo el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vassilyadi F, Panteliadou AK, Panteliadis C. Hallmarks in the History of Enteral and Parenteral Nutrition. From Antiquity to the 20th Century. *Nutr Clin Pract* 2012, Dec 13 [Epub ahead of print].
2. Whirter J, Pennington C. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:948-54.
3. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. *Clin Nutr* 1999;18(S2):2-38.
4. Ljungqvist O, de Man F. Under nutrition - a major health problem in Europe. *Nutr Hosp* 2009;24(3): 368-70.
5. The Prague declaration: stop disease-related malnutrition. <http://www.espen.org/wp/wordpress/p.157>.
6. http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_en.pdf.
7. Clavete Oliva A. Estrategia de salud de la Unión Europea: salud pública para las personas europeas. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:271-81.
8. Committee of Ministers. Resolution ResAP(2003) 3 on food and nutritional care on hospitals; 2003. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=85747>.
9. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J et al. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011;26: 701-10.
10. Ocón J, Celaya S. Implicaciones clínicas de la desnutrición hospitalaria. En: Libro Blanco de la desnutrición clínica en España. Coordinador JI Ulibarri. Editores: A García de Lorenzo, PP García Luna, P Marsé, M Planas. Acción Médica. Madrid 2004. Pg.: 61-70.
11. Álvarez J, García de Lorenzo A. Codificación de la desnutrición hospitalaria, la vigencia de una frase. *Nutr Hosp*. 2008; 23(6):529-30.
12. Álvarez J, del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, Olveira G, Irlés JA, Piñero G. SENPE-SEDOM document on coding of hospital hyponutrition. Grupo de Trabajo de Documentación de SENPE. *Nutr Hosp*. 2008;23:536-40.
13. Lim SL, Ong K C B, Chan YH et al. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* 2012; 31:345-50.
14. Korfalí G, Gündoğdu H, Aydıntı S, Bahar M, Besler T, Moral AR, Oğuz M, Sakarya M, Uyar M, Kılçurğay S. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009;28:533-7.
15. Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A, Villalobos JL; Grupo de Trabajo de Desnutrición de SENPE. Recommendations for assessing the hyponutrition risk in hospitalized patients. *Nutr Hosp*. 2009 Jul-Aug;24(4): 467-72.

16. Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, Liberda M, EuroOOPS study group. EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Sorensen J, Clin Nutr.* 2008;27:340-9.
17. De Luis D, López Guzmán A. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y León, Spain - A multi-center study. *Eur J Intern Med.* 2006 Dec;17:556-60.
18. Planas M, Audivert S, Perez-Portabella C, Burgos R, Puiggros C, Casanelles JM, et al. Nutritional status among adult patients admitted to a university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1016-24.
19. Pérez de la Cruz A, Lobo Tamer G, Orduna Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz López MD. Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact. *Med Clin (Barc).* 2004 Jul 10;123(6):201-6.
20. Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Martínez-Puga López E and del Campo Pérez V. Collaborative Group for the Study of Hospital Malnutrition in Galicia (Spain). Nutritional status study of inpatients in hospitals of Galicia. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:938-46.
21. Planas Vila M, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo A et al. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDY-CE study. *Nutr Hosp* 2010;25(6):1020-4.
22. Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. Prognostic impact of disease – related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27(1):5-15.
23. Burgos R, Virgili N, Sarto B. Desnutrición y enfermedad. En "Tratado de Nutrición" Tomo IV. 2º Edición. Ed Angel Gil. Ed Panamericana,2010;cap1:1-22.
24. Rypkema G, Adeng E, Dicke H et al. Cost- effectiveness of an interdisciplinary intervention in geriatric inpatients to prevent malnutrition. *J Nutr Health Aging* 2004;8(2):122-7.
25. Seron-Arbeola C, Puzo- Foncillas J, Garcés- Gimenez T et al. A retrospective study about the influence of early nutritional support on mortality and nosocomial infection in the critical care setting. *Clin Nutr.* 2011;30:346-50.
26. Raja R, Lim AV, Lim YO et al. Malnutrition screening in hospitalised patients and its implication on reimbursement. *Intern Med J.* 2004;34:176-81.
27. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R et al. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nutr* 2005;24:913-9.
28. Mueller C, Compher C, Ellen DM, and the ASPEN Board of Directors. ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Screening, Assessment, and Intervention in Adults. *JPEN* 2011;25(1):16-24.
29. Singer A, Werther K. The nutritional value of university - hospital diets. *New Eng J Med* 1996;335:1466-7.
30. García-Peris P. Las unidades de nutrición en los hospitales y su implicación en la cocina hospitalaria. En "La cocina hospitalaria". Ed. Reina J y Frias L. Ed. Línea de comunicación. 2006; Cap 1. 1-9.
31. Kirkland LL, Kashiwagi DT, Brantley S et al. Nutrition in hospitalized patients. *J Hosp. Med.* 2013; 8:52-8.
32. Straton RJ, Elia M. A critical, systematic analysis of the use of oral nutritional supplements in the community. *Clin Nutr.* 1999;18:29-84.
33. Straton RJ, Elia M. S review of reviews: a new look at the evidence for oral nutrition supplements in clinical practice. *Clin Nutr Suppl.* 2007;2:5-23.
34. Hubbard G, Elia M, Holdoway A et al. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012;31:293-312.
35. ESPEN Guidelines on enteral Nutrition. *Cin Nutr* 2006;25(2):175-360.
36. ESPEN Guidelines on parenteral Nutrition. *Clin Nutr* 2009;28:359-479.
37. Alberda C, Gramlich L, Jones N at al. The relationship between nutritional intake and clinical of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
38. Parenteral nutrition and calorie delivery in the ICU: controversy, clarity, or call to action. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:164-73.
39. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Comprehensive Accreditation for Hospitals.* Chicago, IL: Joint Commission on Accreditation for Healthcare Organizations; 2007.
40. Álvarez-Falcon A, Ruiz-Santana S. Oral feeding. *World Rev Nutr Diet* 2013;105:43-9.
41. Collazo Chao E, Girela E. Ethical questions related to nutrition and hydration: basic aspects. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1231-5.
42. Ross VM, Smith CE. National Clinical Guidelines and Home Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract* 2011;26(6):65-664.
43. Ukleja A, Freeman KL, Gilbert K et al. Standards for nutrition support: adult hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2010;25(4):403-14.

RECURSOS WEB

www.senpe.com
www.seen.es
www.espen.org
www.nutritioncare.com

¿Existe la dieta ideal en la nutrición artificial?

9

BURGOS PELÁEZ, ROSA

Coordinadora Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Correspondencia: rburgos@vhebron.net

Conceptos clave

- ✓ La nutrición enteral es la terapia nutricional de elección cuando el paciente no puede ser alimentado de forma convencional, bien porque la dieta oral sea insuficiente, no sea segura, o esté contraindicada.
- ✓ El objetivo de las actuales fórmulas de nutrición enteral van más allá del puramente nutricional, e intentan modular la enfermedad subyacente e influir en su pronóstico y su evolución.
- ✓ La nutrición parenteral está indicada cuando el paciente no puede ser alimentado por la vía digestiva, bien porque esta sea insuficiente, no sea tolerada, o esté contraindicada.
- ✓ Las fórmulas de nutrición parenteral intentan modular la respuesta metabólica a la agresión, minimizando los efectos adversos metabólicos que supone la administración endovenosa de nutrientes, obviando los procesos de digestión y absorción.

INTRODUCCIÓN

La nutrición artificial es una disciplina dentro de la nutrición clínica, que ha permitido alimentar a pacientes que por su situación patológica no podían ser nutridos de forma convencional y que se ha desarrollado enormemente desde la segunda mitad del siglo XX. Bajo el concepto de nutrición artificial consideramos la nutrición enteral y la nutrición parenteral. La nutrición enteral es una técnica de soporte nutricional en la que se administran nutrientes directamente en el tracto gastrointestinal a través de sondas, o bien se administran fórmulas químicamente definidas por vía oral. La nutrición parenteral consiste en la administración de los nutrientes por vía endovenosa, obviando los procesos de digestión y absorción de nutrientes.

Ambas técnicas se desarrollaron paralelamente a los avances técnicos que permitieron hallar formas seguras para administrar los nutrientes. Así, para que la nutrición enteral pudiera ser una realidad en la práctica clínica, fue necesario el desa-

rollo de técnicas de acceso al tubo digestivo, bien a través de sondas o de ostomías de alimentación. Para el avance de la nutrición parenteral fue necesario el hallazgo de fórmulas nutricionales completas y seguras, por lo que el principal escollo con el que se topó fue la necesidad de emulsiones lipídicas que pudieran ser administradas por vía endovenosa para poder aportar grasas en el torrente circulatorio, incluyendo las vitaminas liposolubles.

Una vez resueltos los problemas técnicos iniciales, ambas técnicas de soporte nutricional se han desarrollado gracias a la búsqueda de la dieta "ideal". En este proceso de búsqueda se han considerado factores como la mejor similitud con dietas consideradas "modelo" (dieta oral variada y equilibrada de la alimentación cardiosaludable, o leche materna en nutrición pediátrica), pero probablemente el factor que más ha contribuido al desarrollo de nuevas fórmulas nutricionales ha sido la voluntad de modular, a través del soporte nutricional, la respuesta metabólica a la agresión y el poder contribuir a mejorar la evolución del paciente.

En la siguiente revisión se van a considerar los principales avances que han motivado la búsqueda de la/s dieta/s ideales en determinadas patologías, tanto en el campo de la nutrición enteral como de la nutrición parenteral.

NUTRICIÓN ENTERAL

Breve historia de las fórmulas de nutrición enteral

Las primeras fórmulas de nutrición enteral que se recogen en la historia se administraron por vía rectal a través de enemas, tal como se recoge en algunos papiros en la civilización egipcia, hace 3.500 años¹. A través de enemas se administraron algunos alimentos como leche, suero lácteo, cereales germinados, vino, etc. Sin embargo, la escasa eficacia nutricional de esta vía de acceso al tubo digestivo hizo que se abandonara esta práctica, quedando escritos en la literatura tan solo algunos intentos esporádicos de su uso entre los siglos XVII y XIX. Los siguientes intentos de alimentar a pacientes a través de sondas que permitían el acceso directo al tubo digestivo, obviando la masticación y la deglución, se basaron en la administración de carne más o menos procesada (carne triturada, peptonas de carne), leche y otros alimentos (vino, huevos crudos, mermeladas, ...) a través de diferentes cánulas y sondas en la primera mitad del siglo XX.

Merece la pena destacar el esfuerzo de diferentes cirujanos por diseñar técnicas que permitieran el acceso digestivo seguro, como sondas lastradas, gastrostomías y yeyunostomías, así como la exploración de diferentes materiales como el poliuretano, y el diseño de bombas de infusión. El último avance con mayor impacto en las vías de acceso al tubo digestivo fue el desarrollo de la técnica de gastrostomía endoscópica y, ya más recientemente, la gastrostomía radiológica de alimentación.

Durante años se han utilizado dietas consistentes en alimentos triturados y tamizados para su uso a través de sondas. Esta práctica no está exenta de inconvenientes uno de los principales es la inexactitud de su composición, la necesidad de diluir en exceso el triturado para que pueda ser apto para su administración por sonda o el uso de sondas de gran calibre, la posibilidad

de obstrucción de la misma y de contaminación bacteriana en el proceso de elaboración.

Paralelamente a los avances que permitieron el acceso seguro al tubo digestivo, en la segunda mitad del siglo XX se estaba profundizando en la bioquímica de la nutrición. Esta situación histórica permitió el conocimiento del papel esencial de determinados nutrientes, y su utilización en las nuevas fórmulas químicamente definidas de nutrición enteral, en algunos casos como nutriente pero en otros casos con un papel terapéutico específico (fármaco-nutriente).

Los avances más importantes en las fórmulas nutricionales de uso enteral los hemos podido observar en los últimos 45 años. En este avance, aparte de los conocimientos en bioquímica y fisiología, ha tenido un papel relevante el desarrollo de toda la tecnología aeroespacial que ha precisado el uso de fórmulas nutricionales elementales y completas para permitir a los astronautas poder hacer viajes espaciales.

El descubrimiento de que la nutrición enteral podía ser más que un vehículo para la administración de nutrientes, y que cabía la posibilidad de modular la respuesta metabólica a la agresión e influir en el desarrollo de diferentes patologías, abrió el campo de investigación de las fórmulas órgano-específicas, o nutrición enfermedad-específica. Este convencimiento del poder terapéutico de la nutrición enteral ha sido el motor de los principales avances en la formulación de las dietas enterales de las que disponemos hoy en día. El conocimiento más profundo de la fisiopatología de distintas enfermedades y la implicación directa de algunos nutrientes específicos como la glutamina, los aminoácidos ramificados, los ácidos grasos de cadena corta, la fibra fermentable, algunos micronutrientes antioxidantes (vitamina A, C, selenio, zinc, etc.), los ácidos grasos omega 3 (eicosapentanoico, docosaexanoico), y etc., ha revolucionado la práctica de la nutrición enteral permitiendo modular e influir en el desarrollo de la enfermedad de base.

Así, se han desarrollado fórmulas específicas para pacientes con insuficiencia renal crónica en fase de prediálisis y para pacientes que son sometidos a técnicas de depuración extrarrenal, otras para pacientes con hepatopatía crónica e insuficiencia hepática, otras específicas para pacientes diabéticos, o con insuficiencia respirato-

ria, para intervenir en las úlceras por presión o para pacientes críticos.

Por último, uno de los conceptos que más han revolucionado la nutrición enteral es el desarrollo de la nutrición enteral químicamente definida apta para su uso vía oral, con fórmulas completas saborizadas y con buena tolerancia digestiva. La nutrición enteral oral es hoy en día un arma terapéutica de primera línea cuando la intervención dietética mediante la dieta con alimentación convencional no es posible, no es segura, o no es suficiente.

Fórmulas de nutrición enteral

Las fórmulas o productos dietéticos para uso nutricional vía enteral se hallan englobadas dentro del concepto de “Producto dietético para uso nutricional específico”, que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), comprenden una categoría de alimentos que han sido diseñados para situaciones clínicas determinadas y deben usarse siempre bajo supervisión médica. Se utilizan para alimentar exclusiva o parcialmente a los pacientes que tienen limitada su capacidad de comer, digerir, absorber o metabolizar los alimentos habituales, o que presentan unos requerimientos nutricionales especiales que no pueden cubrirse con la alimentación natural. Bajo esta definición quedan incluidas las fórmulas completas de nutrición enteral, pero también los suplementos nutricionales (tanto los que son completos como los módulos) y las fórmulas para errores congénitos del metabolismo².

Las fórmulas de nutrición enteral no específicas

Las fórmulas no específicas de nutrición enteral, han sido diseñadas para cubrir los requerimientos nutricionales de una gran mayoría de pacientes, que no se hallan incluidos en las patologías que se benefician de una dieta específica.

Haciendo el paralelismo con la dieta oral convencional, las fórmulas poliméricas normoproteicas y normocalóricas son las fórmulas que más se asemejan a una dieta basal variada, equilibrada y cardiosaludable. Siguiendo las recomendaciones de instituciones como la OMS, la

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD), las fórmulas estándar de nutrición enteral van a cubrir las siguientes recomendaciones:

- Hidratos de carbono: 45%-55% del valor calórico total (VCT) de la fórmula.
- Proteínas: 15%-17% del VCT.
- Grasas: 20%-35% del VCT.

En cuanto a la fibra, nutriente que debe estar presente en la dieta oral en cantidades entre 25 y 30 gramos al día repartida entre fibra soluble e insoluble, las fórmulas de nutrición enteral pueden incorporarla, con diferentes proporciones entre soluble e insoluble, o pueden estar exentas de fibra si van dirigidas a pacientes con contraindicación de su aporte.

Dentro de las dietas no específicas, también encontramos fórmulas diseñadas para pacientes con requerimientos proteicos elevados (fórmulas poliméricas hiperproteicas normocalóricas, con 20%-28% del VCT en forma de proteínas), requerimientos energéticos elevados (fórmulas poliméricas normoproteicas hipercalóricas, fórmulas concentradas) o ambos (fórmulas poliméricas hiperproteicas e hipercalóricas).

La evolución de las dietas estándar, ha sido hacia la inclusión de algunos sustratos para beneficiarse de algunas de sus propiedades, o hacia la incorporación de nuevos nutrientes conforme las evidencias científicas disponibles lo han recomendado. En la [tabla I](#) se resumen algunas de las modificaciones que se han incorporado en la formulación de las dietas no específicas.

En algunos casos, ha sido imprescindible incorporar modificaciones en la complejidad de las proteínas, de cara a facilitar su absorción: es el caso de las fórmulas oligomonómicas, en las que las proteínas se hallan hidrolizadas en péptidos pequeños o aminoácidos libres. En la [tabla II](#) se resumen las características de las fórmulas oligomonómicas, que en la actualidad reservan su indicación para pacientes con enfermedades que condicionan malabsorción y no toleran una dieta polimérica. El inconveniente de estas fórmulas es su elevada osmolaridad debido a la presencia de una mayor cantidad de partículas osmóticamente activas, sobre todo en las dietas elementales.

TABLA I		
Modificaciones incorporadas en las dietas no específicas y objetivos de las mismas		
Nutriente	Cambio	Objetivo
Proteínas	Incorporación de nuevas fuentes proteicas distintas a la caseína: proteínas de soja, lactoalbúmina, proteínas séricas, otras proteínas vegetales como el guisante Incorporación de proteína sérica enriquecida en glicomacropéptido (GMP): rica en glutamina, aminoácidos ramificados y cisteína	Mejoría de la digestibilidad y de la eficiencia de la síntesis proteica
Hidratos de carbono	Disminución de la cantidad de sacarosa y de fructosa sustituyéndola por polisacáridos como maltodextrinas, maltodextrinas modificadas más resistentes a la hidrólisis o almidón de maíz hidrolizado	Disminución de la cantidad de azúcares simples y reducción de la respuesta insulínica. Reducción del índice glucémico de la dieta.
Grasas	Disminución de los ácidos grasos polinsaturados obtenidos de aceites vegetales (fundamentalmente girasol, cáñola, soja y cártamo) e incremento de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico Incorporación de triglicéridos de cadena media Incorporación de ácidos grasos polinsaturados de la serie omega-3	Mejoría del perfil lipídico Mejoría en la absorción de las grasas Mejoría del perfil lipídico, reducción de la respuesta proinflamatoria y protrombótica
Fibra	Incorporación de fibra soluble/insoluble en diferentes proporciones Uso de nutrientes como la inulina o los fructo-oligosacáridos	Papel trófico de la fibra sobre el enterocito. Efecto prebiótico Capacidad de modular el tránsito gastrointestinal
Vitaminas y oligoelementos	Adecuación del contenido para adaptarse a las recomendaciones diarias de micronutrientes	Adecuación a las recomendaciones diarias de micronutrientes
Exclusión de nutrientes potencialmente contraindicados	Gluten Lactosa	La mayoría de dietas los excluyen, mayor versatilidad.

La nutrición enteral órgano-específica o enfermedad-específica

Las fórmulas órgano-específica, o enfermedad-específica, más comúnmente denominadas dietas específicas, son aquellas que han sido diseñadas para una determinada enfermedad y que tienen como objetivo no solo servir de aporte nutricional sino que pretende modificar el curso evolutivo y el pronóstico de la enfermedad para la que han

sido diseñada. Se trata de fórmulas que se diferencian bien de las fórmulas estándar, y que se han obtenido bien alterando la cualidad o la cantidad de algún macro o micronutriente, o bien añadiendo nutrientes especiales con un efecto positivo para el tratamiento de la enfermedad diana.

En este grupo de fórmulas se incluyen dietas específicas para la diabetes, para la insuficiencia renal, para la hepatopatía en fase de insuficiencia hepática, para la insuficiencia respiratoria,

TABLA II

Principales modificaciones que han incorporado las fórmulas de nutrición enteral oligomonoméricas y peptídicas

Nutriente	Modificación	Objetivo
Proteínas	Proteínas hidrolizadas en forma de péptidos pequeños (fórmulas peptídicas) o aminoácidos libres (fórmulas elementales) Porcentaje del VCT del 15% en fórmulas normoproteicas hasta un 18%-22% en hiperproteicas	Mejorar la absorción Adecuación a requerimientos nutricionales
Hidratos de carbono	Dextrinomaltosas, oligosacáridos de glucosa, disacáridos (fructosa, maltosa) Porcentaje del VCT entre el 50-75%	Mejorar la absorción Reducir el contenido en grasa de la fórmula
Grasas	Mezcla de triglicéridos de cadena media y larga	Mejorar la absorción
Fibra	Ausente	Indicación en pacientes con función gastrointestinal alterada

para el paciente crítico, y otras (paciente oncológico, úlceras por presión y enfermedad inflamatoria intestinal) En la siguiente revisión se van a resumir las características de las dietas específicas enumeradas.

Fórmulas específicas para pacientes diabéticos

Las recomendaciones nutricionales en la diabetes *mellitus* han variado sustancialmente en las últimas décadas, y ello se ha visto reflejado en la composición de las dietas enterales específicas para el paciente diabético³.

En la actualidad, las recomendaciones de las sociedades científicas como la *American Diabetic Association* (ADA) o la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) abogan hacia una dieta equilibrada que incluya en sus objetivos no solo el control glicémico sino también el perfil lipídico y la prevención de complicaciones crónicas, con un perfil del 15% del VCT en forma de proteínas, 30% del VCT en forma de grasas, y 55%-60% del VCT en forma de hidratos de carbono. La ADA recomienda que la suma entre hidratos de carbono y ácidos grasos monoinsaturados debiera constituir el 60%-70% del VCT de la dieta⁴.

Sin embargo, hay varios factores que van a justificar la necesidad de considerar no una fórmula

específica para el paciente diabético, sino diferentes fórmulas adaptadas a distintos patrones endocrino-metabólicos:

- Presencia de obesidad o enfermedad cardiovascular ateromatosa: en estos casos se van a necesitar dietas con un menor contenido en grasas, sobre todo a expensas de las grasas saturadas.
- Mayor o menor grado de resistencia insulínica, hipertrigliceridemia e incremento del colesterol VLDL: precisarán dietas con un menor contenido en carbohidratos.
- Grado de agresión de la enfermedad e impacto sobre los requerimientos nutricionales: va a justificar la necesidad de diferentes perfiles con mayor contenido proteico y energético. En el caso de la hiperglicemia de estrés, debido al impacto de la resistencia insulínica que se produce en el estado de agresión, se van a metabolizar de forma preferente las grasas, por lo que las fórmulas específicas para situaciones críticas o hiperglicemia de estrés se van a beneficiar de este perfil metabólico con menor contenido en hidratos de carbono.

En la actualidad, a grandes rasgos, podríamos diferenciar dos perfiles metabólicos en las fórmulas específicas para pacientes diabéticos:

- Fórmulas con reparto estándar (ricas en hidratos de carbono) y con modificaciones cualitativas en la fuente de hidratos de carbono.

Estas fórmulas incorporan almidón de maíz, fructosa, isomaltulosa y maltodextrinas modificadas. Todas aportan fibra, entre el 80% y el 100% en forma soluble. El resto de la dieta no se diferencia de las dietas estándar con fibra.

- Fórmulas ricas en grasas.
En ellas, entre el 40% y el 50% del VCT se administra en forma de grasa, la mayoría de las fórmulas lo hacen incrementando el aporte de ácidos grasos monoinsaturados.

Las evidencias que soportan el uso de estas fórmulas en la literatura son en la mayoría de los casos reportes de mejora en las glicemias posprandiales y en las necesidades insulínicas cuando se utilizan a corto plazo. En la actualidad, se disponen de estudios escasos que hayan evaluado el efecto a medio-largo plazo sobre el control metabólico crónico de los pacientes diabéticos con el uso prolongado de estas fórmulas.

Fórmulas específicas para insuficiencia renal

Las fórmulas nutricionales específicas para insuficiencia renal se han diseñado para cubrir los requerimientos nutricionales de estos pacientes, que están muy bien diferenciados según si el paciente se halla en situación de pre-diálisis o sigue tratamiento de reemplazo renal (Guías Clínicas de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* y la *National Kidney Foundation*)⁵. Además, en el paciente con insuficiencia renal, acontecen una serie de alteraciones metabólicas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de formular la dieta más adecuada:

- Coexistencia de desnutrición proteica e incremento de las pérdidas de proteínas.
- Alteración del patrón plasmático de aminoácidos, que afectan a los aminoácidos esenciales.
- Disminución del aclaramiento de numerosos nutrientes que pueden acumularse provocando toxicidad: urea, calcio, fósforo, magnesio, elementos traza y algunas vitaminas.

- Dificultades para regular el equilibrio ácido-base y los electrolitos sodio y potasio.
- Disminución de la síntesis renal de 1,25 vitamina D₃, que conlleva menor absorción de calcio.
- Dificultad para mantener el balance hídrico en pacientes con oliguria.

Por sus características bien diferenciadas, se han diseñado fórmulas enterales para pacientes con insuficiencia renal prediálisis, y otras para los pacientes que ya han iniciado tratamiento de reemplazo renal.

- *Fórmulas para pacientes con insuficiencia renal pre-diálisis.* En los pacientes con insuficiencia renal prediálisis, la dieta controlada en proteínas puede retrasar la progresión de la insuficiencia renal y, por tanto, el inicio de la diálisis, sobre todo en pacientes no diabéticos. Para estos pacientes, se precisa una dieta controlada en proteínas, con el objetivo de aportar 0,7-0,8 g por kg de peso y día, preferiblemente de alto valor biológico. Los requerimientos calóricos son entre 30 y 35 kcal por kg de peso y día, lo que deberá garantizarse aportando hidratos de carbono (entre 50%-70% del VCT) y grasas (30%-40% del VCT). Van a ser fórmulas concentradas, para poder administrarlas a pacientes con dificultad para mantener el balance hídrico, y muy bajas en sodio, potasio y fósforo. Ninguna de las fórmulas para insuficiencia renal prediálisis comercializadas tiene fibra en su composición. La osmolaridad de las fórmulas es elevada.
- *Fórmulas para pacientes con insuficiencia renal en diálisis.* Los pacientes que ya han iniciado terapia de reemplazo renal, presentan unos requerimientos proteicos aumentados, en torno a 1,2-1,4 gramos de proteína por kg de peso y día, mayores incluso en pacientes con diálisis peritoneal. En estos pacientes, la diálisis corrige parte de las alteraciones metabólicas existentes en la fase prediálisis. Las fórmulas de nutrición enteral para este grupo de pacientes siguen manteniendo las características de ser dietas concentradas y bajas en electrolitos no dializables.

La eficacia de las dietas específicas para pacientes con insuficiencia renal se ha evidenciado poco mediante estudios prospectivos y aleatorizados. En la fase prediálisis, uno de los principales retos en la práctica clínica es la elevada prevalencia de desnutrición de tipo calórica pero fundamentalmente proteica, difícil de revertir con una fórmula hipoproteica sin perjudicar el aclaramiento renal. A ello se añaden dificultades para la tolerancia digestiva y metabólica de la fórmula (rica en hidratos de carbono y teniendo en cuenta que, una gran parte de pacientes con insuficiencia renal, son diabéticos o presentan intolerancia hidrocarbonada). A la hora de diseñar estrategias de intervención nutricional, probablemente deberíamos diferenciar aquellos pacientes que tienen posibilidades de retrasar el inicio de la diálisis, de aquellos que están abocados a iniciar reemplazo renal a corto plazo. El deterioro del estado nutricional puede comprometer seriamente la evolución de los pacientes desnutridos.

Los pacientes con insuficiencia renal en diálisis, sobre todo en aquellos que mantienen diuresis y que no precisan fórmulas tan concentradas, podrían beneficiarse de fórmulas más balanceadas. Sin embargo, la necesidad de restringir potasio y fósforo puede justificar la necesidad de estas fórmulas.

Fórmulas específicas para hepatopatía con insuficiencia hepática

Las fórmulas específicas para hepatopatía están diseñadas para pacientes en situación de insuficiencia hepática. Se diferencian de las dietas estándar en que incorporan aminoácidos ramificados en forma de aminoácidos libres, son pobres en grasa y esta es a expensas de triglicéridos de cadena media, y el resto del VCT es a expensas de carbohidratos. Son fórmulas restringidas en sodio.

En la literatura, todavía hay gran controversia acerca de la dieta más adecuada para los pacientes con insuficiencia hepática, sobre todo en cuanto a la cantidad de proteína que debe contener la dieta, y no queda claro si debe establecerse restricción proteica o la dieta puede ser normoproteica⁶. Parece que los aminoácidos ramificados serían beneficiosos en situaciones de encefalopatía hepática ya establecida, no tanto

en la prevención de la misma. Por tanto, estas fórmulas específicas deberían reservarse para pacientes con encefalopatía hepática, ya que permitirían administrar el aporte proteico sin incrementar el amonio responsable de la comprometida situación neurológica.

Fórmulas específicas para insuficiencia respiratoria

Probablemente, los estudios que avalan las fórmulas específicas para el distrés respiratorio son las que han proporcionado resultados más espectaculares, al demostrar una reducción de los días de estancia en UCI y los días de conexión al respirador, mejoría de los parámetros respiratorios y disminución de la mortalidad cuando se comparan con dietas no específicas⁷. Las características de las dietas diseñadas para distrés respiratorio son: elevado contenido en grasas (mezcla de varios aceites vegetales incluyendo ácido oleico y triglicéridos de cadena media, de aceites de pescado conteniendo ácido eicosapentanoico (EPA), y de borraja, conteniendo ácido gamma-linolénico, GLA), y menos del 30% del VCT en forma de carbohidratos. El objetivo del EPA es desviar la síntesis de los ácidos grasos esenciales hacia la producción de eicosanoides menos proinflamatorios, y el del GLA es su uso como precursor de prostanoides de la serie 1 e inhibidor de la producción de leucotrienos.

Se han intentado diseñar dietas específicas para pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Sin embargo, su uso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística no parece estar avalado por evidencias científicas, y únicamente en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica tendrían cierta justificación. Estas dietas se basan en reducir el contenido en carbohidratos e incrementar el aporte de grasas.

Fórmulas específicas para el paciente crítico

El paciente crítico se halla sometido a una situación de agresión extrema, en la que dominan el hipermetabolismo, sobre todo a expensas de un catabolismo muy incrementado. Se produce una situación de resistencia a la insulina por in-

crecimiento de diversas hormonas de estrés, y se estimula la gluconeogénesis a partir de aminoácidos liberados por destrucción muscular. Las necesidades energéticas son elevadas, así como los requerimientos proteicos. Hay numerosas evidencias en la literatura acerca de los efectos deletéreos del déficit energético y proteico en pacientes críticos. Por otro lado, van a ser pacientes con una situación hemodinámica comprometida y que no siempre van a tolerar la nutrición enteral para cubrir todos sus requerimientos nutricionales. Este hecho complica los estudios en pacientes críticos, y ha dado pie a diversos ensayos que utilizan nutrición parenteral complementaria a la nutrición enteral.

Las fórmulas nutricionales diseñadas para pacientes críticos tienen las siguientes características: son hiperproteicas, e incluyen diversos nutrientes especiales con el objetivo de modular la respuesta a la agresión: aminoácidos de cadena ramificada, glutamina, arginina, triglicéridos de cadena media, ácidos grasos polinsaturados de la serie omega-3 y nucleótidos. El principal obstáculo para establecer las evidencias científicas que soporta el uso de estas dietas específicas es la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que se pueda evaluar el uso de los diferentes fármaco-nutrientes utilizados. En la actualidad, tan solo tenemos evidencias que justifican el uso de algunos de ellos.

Los aminoácidos ramificados se utilizan como sustratos energéticos para la gluconeogénesis, que está incrementada, y su uso se basa en estudios en los que se ha administrado por vía parenteral, con mejoría de la síntesis proteica.

La glutamina es el aminoácido que más estudios recoge en la literatura, y su utilización se basa en que es un aminoácido condicionalmente esencial en el paciente crítico. Es un nutriente esencial para las células de vida media muy corta, entre las que se encuentran los enterocitos, las células endoteliales y las células del sistema inmunitario. La glutamina inhibe el catabolismo proteico y estimula la síntesis proteica y de glucógeno. Además, es precursora de purinas, pirimidinas y algunos neurotransmisores. Por último, interviene en el transporte de nitrógeno entre tejidos, en la amoniogénesis renal y en la regulación del metabolismo ácido-base. Si bien existen estudios que soportan el uso de glu-

tamina por vía parenteral en algunos pacientes críticos (politraumáticos, pancreatitis aguda, grandes quemados), no existen suficientes estudios utilizando la glutamina por vía enteral.

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial para el paciente crítico. Es precursora del óxido nítrico, e interviene en el transporte, almacenamiento y excreción de nitrógeno. La arginina estimula la síntesis de proteínas y de poliaminas, además de estimular la síntesis de algunas hormonas como la insulina, el glucagón, las catecolaminas y la hormona de crecimiento. A nivel inmunitario, promueve la proliferación linfocitaria y la activación de los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos. En estudios experimentales, la arginina favorece la cicatrización y tiene un efecto inmunoestimulador. En estudios en humanos, las fórmulas enriquecidas en arginina, han podido demostrar un incremento en la síntesis proteica y una disminución de las complicaciones posquirúrgicas cuando se han utilizado para nutrición enteral preoperatoria. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar una reducción en la mortalidad. Además, su uso podría estar contraindicado en pacientes hemodinámicamente inestables o en sépticos⁸.

Los triglicéridos de cadena media se incorporan a la fórmula específica del paciente crítico con el ánimo de mejorar la absorción de grasa (no precisan sales biliares ni enzimas pancreáticas) y como fuente energética rápida, ya que entran en la mitocondria de forma independiente de la carnitina. Debe tenerse en cuenta que no aportan ácidos grasos esenciales, y que pueden comprometer la tolerancia gastrointestinal.

Los ácidos grasos omega-3 se utilizan para disminuir la producción de eicosanoides proinflamatorios derivados del ácido araquidónico que se producen como resultado del metabolismo de los ácidos grasos de la serie omega-3. La relación omega-3/omega-6 óptima para el paciente crítico aún no está bien establecida.

El uso de nucleótidos como precursores de la síntesis de ácidos nucleicos, como inmunoestimulante y como cofactores enzimáticos de diversos procesos metabólicos está basado en estudios de experimentación animal y algún estudio aislado en humanos.

Probablemente, los estudios controvertidos acerca del uso de las fórmulas específicas para paciente crítico, o de los fármaco-nutrientes que

contiene, nos están demostrando que los pacientes críticos son un grupo heterogéneo de enfermos y que los resultados obtenidos en un grupo no son siempre extrapolables a todo el conjunto de pacientes graves. Se precisan más estudios para establecer la eficacia de estas fórmulas en cuanto a su capacidad para mantener y mejorar el estado nutricional y para revertir algunas de las alteraciones metabólicas que acontecen en la agresión grave.

Otras fórmulas

Dentro de este grupo merecen comentario las fórmulas para el paciente oncológico, las fórmulas para su uso en pacientes con úlceras por presión, y las fórmulas diseñadas para la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las fórmulas específicas para el paciente oncológico basan su composición en el aporte de ácido eicosapentanoico a dosis farmacológica (2 g/día), que ha demostrado utilidad para modular la respuesta de citoquinas que acontece en la caquexia tumoral, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 6 y el factor inductor de proteólisis. Diversos estudios realizados en pacientes con caquexia tumoral demuestran una reducción en la proteólisis y una estabilización del peso corporal, aunque de bajo grado. No se ha conseguido demostrar una mejoría de la supervivencia, aunque sí de la calidad de vida y de la percepción del estado funcional.

Las fórmulas para úlceras por presión son fórmulas hiperproteicas diseñadas para cubrir los requerimientos nutricionales elevados de proteínas, y se hallan enriquecidas en arginina, por su efecto esencial en la cicatrización.

La fórmula diseñada para la enfermedad inflamatoria intestinal se basa en la adición de factor de crecimiento transformante beta 2 (TGF- β 2), una citoquina con propiedades antiinflamatorias que modula el crecimiento y la reparación celular. Esta fórmula específica está avalada en la literatura por estudios realizados en población pediátrica, en la que ha conseguido demostrar una eficacia similar a la corticoterapia evitando los efectos adversos de la misma. Sin embargo, el efecto beneficioso parece derivarse de la nutrición enteral *per se*, más que de la dieta específica. Se necesitan más estudios en población adulta para establecer sus indicaciones.

Los fármaco-nutrientes por vía enteral

Dada la dificultad que conlleva la utilización de fármaco-nutrientes vehiculizados a través de la nutrición enteral (dificultad en la dosificación, interacciones entre nutrientes,...), se han intentado utilizar diversos fármaco-nutrientes como módulos nutricionales para administrar por vía digestiva. Así, disponemos de módulos nutricionales de arginina, glutamina, aminoácidos ramificados, beta-hidroximetilbutirato, así como diferentes prebióticos, probióticos y simbióticos. Su uso está siendo prometedor para poder establecer la eficacia de un fármaco-nutriente aislado. Sin embargo, los estudios son difíciles de diseñar puesto que se precisan grupos comparables de pacientes que solo difieran en la adición o no del fármaco-nutriente en estudio. Además, en algunos casos se desconocen los datos precisos sobre la absorción y la biodisponibilidad del nutriente evaluado.

Nuevas perspectivas en nutrición enteral

La nutrición enteral es la terapia nutricional de elección ante cualquier paciente que precise soporte nutricional especializado y en el que la nutrición oral convencional no sea suficiente o esté contraindicada. Sus ventajas respecto a la nutrición parenteral están lejos de toda duda y se fundamentan en el efecto trófico sobre la mucosa intestinal, en especial sobre el enterocito y sobre el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*). La presencia o ausencia de nutrientes (absorbibles o no absorbibles) en la luz intestinal modula el tránsito intestinal, la diferenciación, maduración y crecimiento celular, la movilización de células de la cripta y la función tanto de células epiteliales como inmunes. Este efecto trófico es importante para mantener el efecto "barrera" de la mucosa intestinal, para lo que es fundamental la presencia de nutrientes endoluminales.

Los estudios en pacientes con nutrición enteral adolecen en ocasiones de la dificultad de realizar ensayos bien diseñados, aleatorizados y controlados, para evaluar el efecto de una fórmula o de un fármaco-nutriente específico. La dificultad es máxima cuando no se realizan aná-

lisis por intención de tratar, o no se considera la dosis administrada, sino la dosis teórica recibida. Los pacientes que reciben nutrición enteral, a menudo presentan efectos adversos relacionados con la misma, muy frecuentes aunque afortunadamente leves, pero que condicionan una disminución de la cantidad de nutrición prevista. Estas consideraciones son muy relevantes en el paciente crítico. Para minimizar este efecto, debe protocolizarse bien la actuación ante complicaciones tan frecuentes como la diarrea asociada a la nutrición enteral, o consensuar seriamente el concepto de retención gástrica, para evitar suspensiones innecesarias de la nutrición enteral.

Las fórmulas estándar de nutrición enteral utilizadas para pacientes estables, deben beneficiarse e incorporar las evidencias científicas halladas en investigaciones realizadas en pacientes con dieta oral convencional. Por ejemplo, numerosas evidencias soportan la recomendación de seguir una dieta equilibrada con el patrón de dieta mediterránea, por lo que estos resultados deberían incorporarse a la dieta enteral estándar para promover la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

En cuanto a prevención secundaria, se han aplicado las evidencias científicas sobre todo en el campo de la diabetes *mellitus*. Las dietas específicas aconsejadas en la diabetes *mellitus* se han nutrido de las recomendaciones sobre dieta oral de las diferentes sociedades científicas. El gran reto que tenemos en la actualidad, es considerar el efecto sinérgico de la diabetes y de la enfermedad que motiva el uso de la nutrición enteral.

LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral es una terapia nutricional que permite aportar nutrientes directamente al torrente circulatorio, y que está indicada cuando un paciente no es capaz de cubrir sus requerimientos nutricionales mediante la dieta enteral, bien porque esta no sea suficiente, segura o esté contraindicada.

La nutrición parenteral obvia los procesos de digestión y absorción de nutrientes, y en este hecho se basarán la mayoría de sus efectos adversos, por la ausencia de nutrientes endoluminales en la luz intestinal.

Breve historia de la nutrición parenteral

Los primeros intentos de nutrir a los pacientes por vía endovenosa fueron ligados a los desarrollos tecnológicos que permitieron la utilización de transfusiones sanguíneas como terapia en pacientes graves. Los primeros nutrientes que se utilizaron fueron glucosa y soluciones de aminoácidos.

El gran reto para el desarrollo de la nutrición parenteral total ha estado ligado al estudio de las emulsiones lipídicas aptas para ser administradas directamente en un medio hidrófilo como el torrente sanguíneo. Los primeros apuntes en la literatura acerca de la alimentación por vía parenteral datan de 1843 y 1887, en los que se describe la administración de glucosa por vía endovenosa en pacientes graves, con el objetivo de aportar nutrientes. Las soluciones de aminoácidos se emplearon con éxito a partir de 1936, ligado a los avances en la técnica de la hidrólisis enzimática de las proteínas y la diálisis para extraer polipéptidos de moléculas mayores. Sin embargo, los resultados fueron desalentadores cuando se trató de administrar lípidos, obteniéndose resultados nefastos para los animales de experimentación.

Las investigaciones que dieron lugar a las primeras emulsiones lipídicas se realizaron en la primera mitad del siglo XX, entre 1920 en Japón (compuesta de aceite de ricino y lecitina de huevo retirada porque causaba convulsiones, fiebre y shock), y 1960 (de origen norteamericano y compuesta por aceite de algodón y como emulgentes lecitina de soja y un polímero, retirada por la FDA en 1964 por su toxicidad, ya que producía una alta tasa de reacciones adversas como escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, daño hepático, sangrado y anemia hemolítica). Estos resultados negativos desalentaron el uso de emulsiones lipídicas en EE. UU. durante mucho tiempo. La primera emulsión segura fue desarrollada por el sueco Arvid Wretling en 1961. Se llamó, y se sigue llamando, Intralipid® y está compuesta por aceite de soja y lecitina de huevo como emulgente.

Una vez conseguidas mezclas seguras de macronutrientes, la historia de la nutrición parenteral ha ido ligada a su uso más o menos indicado, y a los conocimientos sobre requerimientos nutricionales del paciente al que se administraba la nutrición parenteral.

En los comienzos del desarrollo del soporte nutricional, la alimentación parenteral se denominaba “hiperalimentación” y las unidades o servicios que la manejaban se conocían como unidades de hiperalimentación⁹. Los conocimientos que se tenían entonces sobre los requerimientos nutricionales del paciente grave, junto con la enorme facilidad de aportar todos los requerimientos calculados en una nutrición parenteral nos llevaron a sobrenutrir a los pacientes críticos.

En los años 70, los requerimientos energéticos se calculaban para frenar el balance nitrogenado negativo, que representaba el incremento en la demanda energética y de sustratos. Así, se sobreestimaba el gasto energético en reposo (GER) y el impacto de la enfermedad sobre los requerimientos. En pacientes críticos la nutrición parenteral debía cubrir unas demandas de 40-50 kcal/kg/día. Pero esta hipernutrición producía numerosos efectos adversos: hiperglucemia, hipercapnia, lipogénesis, alteraciones electro-líticas, disfunción hepática, hipertrigliceridemia... todo iba asociado y era agravado por la hipernutrición.

Empezamos a ver entonces que las fórmulas que utilizábamos sobrevaloraban el gasto energético y comenzamos a gestar, en 1994, el concepto de infranutrición permisiva. Así, una infranutrición a corto plazo en pacientes críticos evitaba los riesgos de la hipernutrición sin efectos negativos sobre la función de los órganos. De forma que este concepto hizo que se reevaluasen los cálculos energéticos y se pasó a 20/25 kcal por kilo de peso y día. Este concepto se refería a las kilocalorías pero en ningún momento cuestionaba los requerimientos proteicos. Y de este concepto hemos pasado por una fase en la que hemos estado infranutriendo a nuestros pacientes. Así, la literatura está llena de estudios que demuestran que el balance calórico acumulado negativo se relaciona directamente con más complicaciones infecciosas y con mayores estancias en la UCI.

En la actualidad, hay un enorme debate abierto en la literatura acerca de la adecuación del aporte calórico del paciente crítico mediante nutrición parenteral. Recientemente se han publicado tres ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que incluyen a pacientes críticos que reciben diferentes regímenes nutricionales por

vía parenteral y en los que se evalúa el efecto del soporte nutricional en la evolución del paciente. En el estudio TICACOS (*Tight Calorie balance Control Study*)¹⁰ el aporte calórico se calculó de acuerdo con el gasto energético calculado mediante calorimetría, y halló un incremento de la morbilidad en UCI pero una menor mortalidad hospitalaria.

El estudio EpaNIC¹¹ comparó una nutrición parenteral precoz *versus* tardía en pacientes críticos, la mayoría post-cirugía cardiaca, y halló un incremento de la morbilidad asociada a la nutrición parenteral precoz. El tercer estudio, el *Supplemental Parenteral Nutrition Study* (SPN)¹², aleatorizó a los pacientes al tercer día de ingreso a recibir una nutrición parenteral complementaria a la nutrición enteral insuficiente, para cubrir el gasto energético calculado mediante calorimetría indirecta. Los resultados del SPN demostraron menor tasa de infecciones nosocomiales y menor duración de la ventilación mecánica.

Lo que hemos aprendido de los recientes estudios publicados es que el soporte nutricional del paciente grave debe ser precoz y adecuado, como elementos clave para realizar un soporte nutricional balanceado y fisiológico. Tanto la infranutrición como la sobrenutrición deben ser evitadas.

La nutrición parenteral hoy

Las fórmulas actuales de nutrición parenteral son mezclas ternarias de una solución de glucosa, aminoácidos, y una emulsión lipídica, sobre la que se añade el resto de micronutrientes (vitaminas, oligoelementos, electrolitos).

El aporte de glucosa incluido en la nutrición parenteral no puede exceder la tasa de oxidación de la glucosa (5 mg/kg/min), ya que el excesivo aporte de glucosa podría promover hiperglucemia, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia y excesiva producción de CO₂. En general, se aconseja que la glucosa aporte el 40%-50% del total de calorías de la fórmula, o un mínimo de 120 g/día para satisfacer las necesidades de los tejidos glucosa-dependientes.

En cuanto a las soluciones de aminoácidos, disponemos de soluciones diseñadas para pacientes adultos y pediátricos en situación de estabilidad, y algunas soluciones pensadas para pacientes con enfermedades específicas. Las so-

luciones de aminoácidos para pacientes adultos están diseñadas siguiendo un patrón de proteínas de alto valor biológico como el huevo, e incorporan todos los aminoácidos esenciales, no esenciales, y condicionalmente esenciales (cistina, histidina, taurina, arginina y glutamina). Las soluciones de aminoácidos pediátricas intentan reproducir el patrón de aminoácidos del niño alimentado con leche materna, e incluyen aminoácidos condicionalmente esenciales para los niños, como la taurina y la cisteína.

Las formulaciones de aminoácidos específicas incluyen las diseñadas para la encefalopatía hepática (con mayor contenido en aminoácidos ramificados y menor de aminoácidos aromáticos y metionina), para insuficiencia renal (con aminoácidos esenciales e histidina), además de soluciones enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada y en glutamina.

Pero el componente sobre el que más se ha investigado en nutrición parenteral es, sin duda, el lipídico. Las emulsiones lipídicas han experimentado un fuerte avance en los últimos 50

años, desde el diseño del Intralipid®, una emulsión a base de lípidos de soja y lecitina de huevo como emulgente.

En la actualidad, se dispone de diferentes tipos de emulsiones lipídicas, todas ellas contienen grasas derivadas de la soja, bien al 100% o con mezclas en diferentes proporciones de grasas de coco, oliva y/o pescado.

Las emulsiones lipídicas que contienen un 100% de grasas derivadas de la soja son las que más experiencia han acumulado en la literatura. Tienen la ventaja de tener un alto contenido en ácidos grasos esenciales, y sus inconvenientes van ligados al alto contenido en ácidos grasos de la serie omega-6, con alta capacidad de peroxidación y un incremento de las prostaglandinas de la serie 2, más proinflamatorias. En la **figura 1** se resume el metabolismo de la síntesis de eicosanoides a partir de los ácidos grasos poli-insaturados.

Las mezclas de soja con otras fuentes grasas que aportan triglicéridos de cadena media (MCT), tienen la ventaja de aportar una fuente

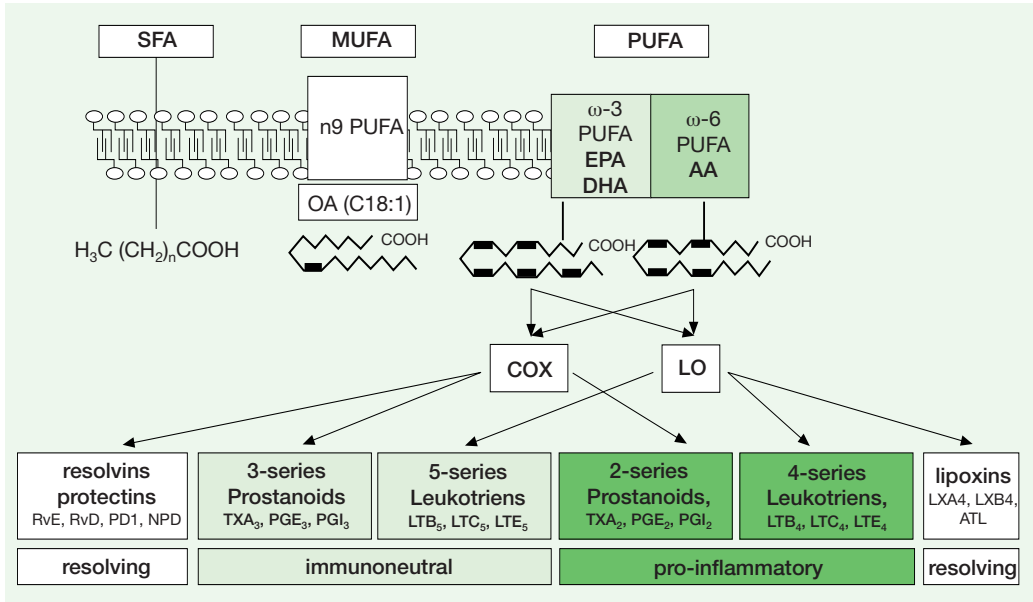


Figura 1. Vía de la síntesis de eicosanoides. Dependiendo del contenido en ácidos grasos (derivados de los polinsaturados PUFA omega-3 o omega-6) se forman mediadores lipídicos con diferente potencia proinflamatoria o con propiedades antiinflamatorias (proresolvinas). El ácido araquidónico (AA) deriva hacia la producción de leucotrienos de la serie 5, prostanooides de la serie 2 y tromboxano A₂. El ácido eicosapentanoico (EPA) deriva hacia prostanooides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5, con menor capacidad inflamatoria. Las lipoxinas proresolvinas derivan del ácido araquidónico, mientras que las resolvinas y protectinas son derivadas del EPA. Tomado de Adolf M, German Medical Science 2009.

de energía rápida, dado que los MCT no precisan de la carnitina para entrar en la mitocondria.

Las emulsiones enriquecidas con ácido oleico están constituidas por un 80% de aceite de oliva y un 20% de soja. Estas emulsiones tienen la ventaja de no modificar tanto la función inmunitaria, y de ser menos proinflamatorias que las emulsiones constituidas únicamente por lípidos de la soja.

Las emulsiones a base de lípidos estructurados son emulsiones compuestas de lípidos sintéticos obtenidos a través de la hidrólisis de aceite de soja y aceite de coco, y reesterificación posterior al azar. El resultado es una grasa que contiene ácidos grasos LCT y MCT en el mismo glicerol y en una proporción resultante equimolecular. Su aclaramiento plasmático parece ser superior al de la mezcla física de aceite de soja y MCT, así como su oxidación.

Y, por último, las emulsiones enriquecidas en ácidos grasos omega-3 están presentes en el mercado como mezclas de aceites de soja, coco (MCT) y pescado, o como mezclas de soja, coco, oliva y pescado. El objetivo de incluir ácidos grasos omega-3 es disminuir la concentración de eicosanoides derivados del ácido araquidónico, con efectos proinflamatorios, y derivar el metabolismo de los ácidos grasos hacia la producción de eicosanoides de la serie 3. El uso de estas emulsiones lipídicas de tercera generación ha mostrado algunas ventajas en pacientes posquirúrgicos de cirugía mayor, y en pacientes críticos (reducción de las infecciones, del uso de antibióticos, mejor intercambio gaseoso, reducción de la estancia en UCI e incluso reducción en la mortalidad cuando se comparan con emulsiones lipídicas sin ácidos grasos omega-3).

Los fármaco-nutrientes por vía parenteral

La nutrición parenteral puede vehiculizar algunos nutrientes que pueden actuar como verdaderos fármaco-nutrientes. Entre ellos, comentaremos el efecto de la glutamina.

La glutamina es el aminoácido más abundante en plasma y tejidos y utilizado por múltiples sistemas biológicos básicos, pero, a la vez, los depósitos de glutamina son sumamente lábi-

les en situaciones catabólicas y de estrés, en las que pasa a ser un aminoácido condicionadamente esencial y es necesario su aporte en el contexto del soporte nutricional. La glutamina es el aminoácido libre más abundante en plasma y tejidos (2% en el líquido extracelular y más del 60% en el músculo esquelético), representa el 50% del total de aminoácidos del organismo y aunque su producción endógena es muy importante, es superada en situaciones de estrés y de aumento del catabolismo. Las funciones de la glutamina sobrepasan las estrictamente nutricionales. Los mecanismos potenciales a través de los que actuaría la glutamina, incluyen:

- Protección tisular.
- Efectos inmunomodulador y antiinflamatorio.
- Preservación de glutatión y de la capacidad antioxidante, metabolismo del óxido nítrico.
- Preservación del metabolismo tisular en situación de estrés.

La glutamina ha demostrado eficacia en pacientes politraumáticos, grandes quemados, y en pacientes con pancreatitis aguda grave¹³. Las dosis recomendadas para obtener un efecto beneficioso administrada por vía parenteral, es de 0,35 g/kg/día de glutamina (equivale a 0,5 g/kg/día del dipéptido L-alanil-L-glutamina).

Nuevas perspectivas en nutrición parenteral

Las perspectivas de mejora en el campo de la nutrición parenteral van ligadas a una mejor adecuación al gasto energético del paciente, y al uso de fórmulas seguras y con menor capacidad de promover el estrés oxidativo y la situación inflamatoria que subyace en la mayoría de patologías que precisan nutrición parenteral.

A nivel de seguridad, el modelo más útil es el de los pacientes que precisan nutrición parenteral a domicilio, en los que la nutrición, además de aportar los nutrientes necesarios, va a tener que contribuir a prevenir las complicaciones metabólicas a largo plazo que presentan estos pacientes (complicaciones hepáticas y óseas fundamentalmente).

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez J, Peláez N, Muñoz A. Utilización clínica de la nutrición enteral. *Nutr Hosp.* 2006;s1(Suppl 2): 87-99.
2. Del Olmo D. Productos dietéticos para usos nutricionales específicos. En: *Tratado de Nutrición*, 2ª Edición. A. Gil Editor, Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2010.
3. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair A, Engfer M, Stratton R. Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients with Diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28:2267-79.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013 *Diabetes Care* January. 2013;vol. 36,Supplement 1:S11-S66.
5. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, DGEM et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition.* 2006; 25:295-310.
6. Cabral DM, Burns DL. Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(2):155-9.
7. Pontes-Arruda, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of out-come data. *JPEN.* 2008;2:596-605.
8. Zhou M, Martindale G. Arginine in the Critical Care Setting. *J Nutr* June 2007;137(6):1687S-92S.
9. León M. Optimización del aporte energético en nutrición artificial: Segunda lección Jesús Culebras. *Nutr Hosp.* 2011;26(6):1201-9.
10. Singer P, Anbar R, Cohen J. The Thigh Calorie Control Study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009; 37:601-9.
11. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill patients. *NEJM.* 2011;37:601-9.
12. Heidegger CP, Berger MM, Graf S. Optimization of energy provision with supplemental parenteral nutrition (SPN) improves the clinical outcome of critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2013;381:385-93.
13. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systemic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30: 2022-9.

Nutrigenómica. Interacciones genes-dieta y sus implicaciones en la práctica clínica

10

ORDOVÁS MUÑOZ, JOSÉ MARÍA

Director del laboratorio de Nutrición y Genómica del USDA-Human Nutrition Research Center on Aging de la Universidad de Tufts (EE. UU.), Profesor de Nutrición y Genética. Director científico del Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación (IMDEA) e investigador colaborador senior en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid

Correspondencia: jose.ordovas@tufts.edu

Conceptos clave

- ✓ **La definición:** la nutrigenómica representa la unión de dos áreas de la ciencia esenciales para la salud: La genómica y la nutrición. Aunque cada una de ellas por separado ha tenido éxito en resolver problemas “singulares” (p. ej., las bases genéticas de las enfermedades monogénicas, las deficiencias vitamínicas), a la hora de abordar las enfermedades comunes que azotan a la sociedad, estas disciplinas deben apoyarse la una en la otra para conducirnos a la medicina preventiva personalizada
- ✓ **El presente:** en estos momentos se están construyendo los cimientos de lo que será la medicina preventiva del futuro. Esto ha sido difícil ya que se ha construido sobre terreno inseguro. Pero gracias a las grandes colaboraciones internacionales se está consiguiendo materializar la nutrigenómica.
- ✓ **El futuro:** la biología es compleja, cada vez que alcanzamos una cima aparece otra más alta. Cuando creíamos que sabíamos casi todo acerca de un tipo de mutaciones, encontramos otras más numerosas. Cuando creíamos que la genética iba ser suficiente, nos damos cuenta de que la epigenética puede ser incluso más importante. Sin embargo, uno de nuestros mayores retos está relacionado con el medio ambiente, ya que no podemos medir con precisión lo que la gente come o hace.

INTRODUCCIÓN

La promoción de hábitos dietéticos saludables y un estilo de vida activo, junto con la prevención de la obesidad, son objetivos principales de la Salud Pública, dada la evidencia científica existente que asocia el exceso de morbi-mortalidad atribuible a las enfermedades cardiovasculares, y otras enfermedades crónicas, a los estilos de vida “poco saludables”. La relación entre la nutrición y la salud (más allá de la mera supervivencia) era ya bien conocida por nuestros predecesores como se manifiesta en el aforismo de Hipócrates en el que hace énfasis acerca de utilizar la alimentación como nuestra medicina.

Este concepto quedó relegado a un segundo plano durante siglos para emerger de nuevo en los últimos cien años con el descubrimiento de las vitaminas y de sus efectos espectaculares sobre deficiencias nutricionales específicas. Coetáneamente, la relación nutrición-salud va incorporándose en la prevención de las enfermedades más comunes y con ello la aparición de guías y recomendaciones nutricionales para la población cuyas características han ido variando con el tiempo de acuerdo con los conocimientos y creencias científicas y con las situaciones socio-económicas de cada momento histórico. Sin embargo, estas recomendaciones basadas en “lo mismo para todos” no han rendido los beneficios esperados y esto puede deberse en parte a la va-

riabilidad interindividual de la respuesta a la dieta, fenómeno que ha sido muy bien documentado por más de cien años y cuyos mecanismos pueden tener una base genética.

EN LOS ALBORES DE LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA: LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

El concepto de la nutrición personalizada basada en los genes, también conocida como nutrigenética o nutrigenómica, no es nuevo y su aplicación en la práctica médica apareció en el siglo pasado como medida necesaria para prevenir los graves efectos, a veces letales, de errores congénitos del metabolismo¹. Estos, como su nombre lo indica, son hereditarios y debidos a mutaciones genéticas que impiden el metabolismo normal del individuo pero que, a menudo, pueden ser subsanados mediante regímenes dietéticos personalizados. Estos errores metabólicos son poco frecuentes (menos de 1 cada 10.000 nacimientos) en la población, de ahí que se denominen enfermedades raras. Sin embargo, a pesar de su rareza, el impacto a nivel individual y familiar de aquellos que lo padecen puede ser devastador e incluso letal. Afortunadamente, la manifestación de la enfermedad asociada a estos defectos metabólicos o metabolopatías, puede ser eliminada totalmente o al menos disminuida en gran medida, gracias a los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo que están diseñados para la detección y tratamiento precoz de las enfermedades endocrino-metabólicas que provocan una afectación severa del individuo y que se asocian, aparte de otras deficiencias biológicas, con retraso mental, la magnitud del cual aumenta con el retraso en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento paliativo (p. ej., dieta personalizada). El primer programa de detección precoz de metabolopatías se inició en España en la Universidad de Granada en 1968 y el segundo en la Diputación de Barcelona en 1969. Por fin, en el año 1977, se aprobó el “Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad”. A partir de ese momento comenzó la puesta en marcha de centros regionales hasta llegar a la situación actual en la que el programa cubre prácticamente el 100% de los recién nacidos mediante lo que es conocido popularmente como la “Prueba del ta-

lón.” Entre las varias enfermedades detectables por este programa podemos utilizar dos de ellas (la fenilcetonuria y la galactosemia) como ejemplos de dieta personalizada o nutrigenética.

La fenilcetonuria (del inglés *phenylketonuria* = PKU) es un trastorno del metabolismo; el cuerpo no metaboliza adecuadamente un aminoácido, la fenilalanina, por la deficiencia o ausencia de una enzima llamada fenilalanina hidroxilasa. Como consecuencia, la fenilalanina se acumula y resulta tóxica para el sistema nervioso central, ocasionando daño cerebral.

La terapia consiste en proporcionar solamente la cantidad de fenilalanina que se necesita para el crecimiento y la reparación de los tejidos. Esto se consigue mediante dietas en las cuales las proteínas de la dieta se sustituyen por una mezcla de aminoácidos puros que sirve para que se mantenga en el cuerpo un nivel de concentración de fenilalanina tolerable. Lamentablemente, la fenilalanina está presente en los alimentos más básicos para el ser humano, al fin y al cabo es un aminoácido esencial, e incluyen las leches y derivados (incluyendo la materna), los huevos, las carnes, los pescados, los cereales, las patatas, las leguminosas, así como los no básicos como la Coca Cola y similares, algunos edulcorantes y chicles.

La galactosemia es una enfermedad caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa. Esto se debe a que el sujeto hereda un gen defectuoso de cada progenitor (enfermedad autosómica recesiva). La galactosa es un monosacárido obtenido principalmente de la hidrólisis de la lactosa contenida en la leche, aunque también puede estar presente en otros alimentos. La galactosa se absorbe en el intestino y principalmente se transforma en glucosa en el hígado.

Existe una deficiencia en la enzima galactosa-1-fosfatasa uridil-transferasa, que es imprescindible para pasar de galactosa a glucosa. Normalmente, cuando una persona consume un producto que contiene lactosa, el metabolismo degrada la lactosa en glucosa y galactosa. Una cantidad excesiva de galactosa en sangre causa la dicha galactosemia. Esta se caracteriza por causar daños en el hígado, riñones y sistema nervioso central, entre otros sistemas. Es muy importante una detección precoz del problema, y además un buen tratamiento para superar esta

enfermedad que incluyen desde la eliminación de la leche de la dieta (por ser la fuente mayoritaria de galactosa) a la exclusión de todos los productos que contengan galactosa.

La ingesta media normal diaria de galactosa es de unos 6.500 mg, mientras que en pacientes con galactosemia clásica se recomienda una dieta restrictiva que contiene aproximadamente unos 40 mg de galactosa. No se sabe exactamente qué cantidad de galactosa pueden ingerir los enfermos de galactosemia; por eso debe procurarse una ingesta mínima sin que en ningún caso se superen los 125 mg diarios. La fuente principal de galactosa de la dieta es la lactosa, procedente casi exclusivamente de la leche de mamíferos y de derivados lácteos, aunque también hay lactosa en excipientes y gran variedad de productos manufacturados e industriales. En los recién nacidos con galactosemia clásica se debe suprimir la lactancia materna. Se recomienda la administración de leche con proteínas a base de soja. Con la introducción de la alimentación complementaria, es algo más complicado mantener una dieta absolutamente libre de galactosa, debido a las dificultades para determinar el contenido real de galactosa libre o ligada de los alimentos. La dieta de los pacientes con galactosemia tiene como objetivo añadir la menor cantidad posible de galactosa externa (exógena) a la que ya genera el propio organismo (síntesis endógena). Con este fin, se dividen los alimentos en tres grupos. 1) Alimentos que casi no poseen galactosa (< 5 mg/100 g); 2) Alimentos que deben ser utilizados bajo control (5 mg-20 mg/100 g): fórmulas de soja con harina de soja, calabaza, col de Bruselas, pimientos, puerro, tomate, cacao, levadura, pipas de girasol, sandía, kiwi); y 3) Alimentos prohibidos por su alto contenido en galactosa (> 20 mg/100 g): leche y cualquier derivado lácteo, vísceras, guisantes, dátiles, higos secos, pasas, etc.).

Aparte de la dieta, se tiene que tener en cuenta dos tratamientos complementarios. El primero es el suplemento de calcio por que es habitual que la dieta para niños galactósemicos no asegure las cantidades necesarias de calcio. Las mujeres con déficit de GALT (galactosemia clásica) pueden necesitar tratamiento hormonal para las deficiencias ováricas.

Así pues, las enfermedades raras innatas y monogénicas fueron la primera aplicación de la nutrigenómica así como el desarrollo por la in-

dustria alimentaria y farmacéutica de productos diseñados para ciertos genes.

Las metabolopatías raras descritas anteriormente son debidas a mutaciones genéticas que no tienen, evidentemente, ninguna ventaja evolutiva sino todo lo contrario y de ahí su bajísima frecuencia. Sin embargo, otras mutaciones han contribuido de manera muy importante a los hábitos alimentarios de la población, así como a las diferencias interindividuales en el consumo de alimentos, mas allá de los resultantes de nuestros gustos peculiares.

LOS ALIMENTOS CINCELAN EL GENOMA

El ejemplo más asombroso de cómo nuestros genes y consiguientemente nuestros hábitos alimentarios se han adaptado a una nueva situación ambiental viene dado por la tolerancia a la lactosa. Por millones de años de evolución, los bebés humanos (como los de las demás especies de mamíferos), obtuvieron su alimentación de la leche materna. Hasta que llegado un momento, aproximadamente a los 4-5 años de vida, el organismo del niño empezaba a disminuir la producción de lactasa, un enzima que permite la digestión en el intestino de la lactosa, hasta que desaparecía totalmente. Tras ello, cualquier intento de consumir leche, bien sea materna o de cualquier otro animal, tenía efectos desastrosos por los dolores producidos y las diarreas resultantes que podían llegar a ser fatales. La razón más obvia para explicar este fenómeno es que de esta manera se facilita la supervivencia de los hermanos consecutivos que de esta manera tienen más acceso a la leche materna y a su atención. Sin embargo, esta larga tradición sufrió un cambio trascendental hace unos 12.000 años con la aparición, en lo que hoy es Turquía, de una mutación en el gen de la lactasa que impedía que la producción del enzima se pusiera en punto muerto pasados los primeros años de vida. De esta manera, los portadores de esta mutación podían seguir consumiendo leche durante toda su vida.

Con la llegada de las nuevas tecnologías genómicas se ha podido estudiar con más precisión la dispersión y expansión de esta mutación y lo que se ha descubierto es que la velocidad a la que se extendió por toda Europa y parte de

Asia supera todo lo imaginable desde el punto de vista evolutivo. Además, y de una manera totalmente independiente, otras mutaciones con las mismas consecuencias tuvieron lugar en el genoma de pobladores de África y Oriente Medio. Mientras que estas no ocurrieron, o al menos no tuvieron ninguna trascendencia, en las Américas, Australia y el Oriente Lejano (China). Tal como sería esperar de la presión evolutiva, la alta prevalencia de la persistencia a la lactosa la encontramos asociada con culturas ganaderas y pastoralistas, mientras que la baja prevalencia esta asociada con las sociedades agrícolas. De esta manera, en cuestión de “segundos” (en tiempo evolutivo), el 80% de los europeos se convirtieron en bebedores de leche de por vida. Aunque a nivel global, lo más corriente es todavía la intolerancia a la lactosa en el adulto, debido a que la mayor parte de la población mundial vive en Asia donde estas mutaciones no tuvieron éxito evolutivo.

Lo cierto es que a pesar de las muchas disquisiciones que se han dado a esta espectacular evolución, no tenemos explicaciones sólidas para la misma. Lo más obvio es pensar que aquellos que eran capaces de beber leche, tenían una ventaja energética sobre los demás en un momento en que conseguir calorías no era tan fácil como lo es en el momento actual en nuestro entorno. Sin embargo, nuestros antepasados ya habían encontrado, miles de años antes de la expansión de estas mutaciones en el gen de la lactasa, la manera de hacer uso de la riqueza nutritiva contenida en la leche de los animales que pastoreaba en forma de yogur, ya que es la fermentación de la lactosa de la leche a ácido láctico lo que le da su textura y sabor característico y al extremo de la fermentación tenemos los quesos duros en las que ya no existe lactosa alguna. Sin embargo, y a pesar de esta realidad, hay sujetos que interpretan que si no pueden tomar leche debido a que no tienen activa la lactasa, tampoco pueden tomar sus derivados (es decir el yogur y el queso).

El misterio que no podemos resolver es que para que las mutaciones se hubieran extendido a la velocidad que lo han hecho, hubiera sido necesario que la mayor parte de la población que no las tenía se muriera antes de poder reproducirse o en todo caso que tuvieran muchos menos niños y más enfermizos, de manera que

aquellos que no heredaban la mutación, desaparecían sin dejar apenas descendencia, llevándose los genes, hasta entonces normales en la historia de la humanidad, a la tumba. Podemos conjeturar que la leche pudo colaborar en la salvación de la humanidad en un momento en el que era “víctima” de la revolución agrícola, que en palabras del popular escritor científico Jared Diamond, “fue el peor error de la historia del hombre.” Hasta ese periodo de nuestra historia, habíamos sido cazadores y recolectores, con todo lo que ello conlleva desde el punto de vista biológico, nutricional y social.

Desde el punto de vista de la nutrición, el depender de un amplio espectro de productos nos daba la variedad predicada en una dieta saludable. Lo que este estilo de vida ancestral no nos daba era estabilidad, ya que lo que primaba era el nomadeo. Por el contrario, con la agricultura encontramos la “estabilidad,” y con la estabilidad vino probablemente un *boom* demográfico. Pero el compromiso fue el perder la variedad alimentaria, ya que nos hicimos dependientes de una pequeña fracción de cosechas que aprendimos a cultivar y de animales que conseguimos domesticar. Según la evidencia arqueológica, la revolución no fue tan exitosa como algunos historiadores nos la pintaron, ya que la salud general del ser humano decayó de manera estrepitosa. Los restos de los primitivos agricultores del neolítico mostraban una pésima salud dental, probablemente anemia y desde luego, una densidad ósea muy baja que es la antesala de la osteoporosis (aunque es poco probable que vivieran lo suficiente para ser víctimas de ella). Los récords muestran también que la raza humana sufrió un “encogimiento” de aproximadamente 2 centímetros y medio, la mortalidad infantil aumentó y las enfermedades que ahora sabemos que son debidas a deficiencias nutricionales de vitaminas (p. ej., escorbuto, pelagra, beriberi y raquitismo) se convirtieron en auténticos problemas de salud pública. Probablemente, todavía estamos sufriendo los efectos de la “revolución” ya que las enfermedades crónicas de nuestro entorno (diabetes, obesidad, enfermedades del corazón) podrían tener sus raíces en esta transición a la agricultura con todas sus consecuencias.

Además, hay otros factores que no hemos mencionado hasta ahora y que, además de la

nutrición, ‘esculpen’ el genoma de las especies, y por supuesto de la especie humana. Nos referimos a las enfermedades infecciosas. La agricultura trajo consigo las aglomeraciones ciudadanas, creando una situación idónea para las epidemias infecciosas, que rápidamente diezaban a los más susceptibles y débiles (aunque esto último no era la regla general como veremos más adelante). Es en este contexto histórico, nutricional y social que aparecen las mutaciones de la lactasa y la consecuente capacidad de consumir leche a lo largo de la vida. Un momento en el que la agricultura y la ganadería dan forma al mundo moderno.

A pesar de todos los “males” de los principios de la agricultura, todavía nos resulta muy difícil ofrecer soluciones sólidas a la dispersión de las mutaciones en cuestión. Es posible que la leche supliera las deficiencias nutricionales de las cosechas iniciales. Hay quien dice que el consumo de leche pudo favorecer la fertilidad de las mujeres. Por último, otros opinan que la solución al enigma podría estar en las enfermedades infecciosas, ya que el agua dejó de ser lo prístina que había sido para convertirse en foco de infecciones, por lo que la capacidad de algunos mutantes de poder consumir leche no contaminada como alternativa al agua probablemente contaminada de las ciudades les daba una clara ventaja de supervivencia. Lo cierto es que a pesar de que todas estas posibilidades, y otras que no se citan, son probablemente plausibles, ninguna de ellas puede explicar el enigma de cómo la leche puso “el turbo” a la evolución reciente del ser humano.

El consumo de leche por los adultos no es, ni con mucho, la única “rareza” a la que hemos expuesto nuestro genoma en los últimos miles de años. Otro ejemplo de novedad alimentaria la constituyen las féculas o almidones que se encuentran en las semillas, en los tubérculos y en las raíces de ciertas plantas. Por una parte, los tubérculos solo se hicieron comestibles con la “invención” del cocinado y por otra, las semillas de cereales solo alcanzaron uso común con la “denostada” revolución agrícola.

La digestión de estos hidratos de carbono requiere una coordinación enzimática que en los últimos miles de años hemos saturado a capacidad. La primera digestión comienza al hacer contacto con la lengua. El enzima proteogonista

de esta digestión es la amilasa salivar que tiene como misión la hidrólisis o ruptura de los hidratos de carbono presentes en el almidón o el glucógeno generando azúcares simples. Esta reacción es responsable del sabor dulce de algunos de estos alimentos tras su masticación.

En condiciones ancestrales, el genoma humano podía producir suficiente amilasa para las cantidades de hidratos de carbono consumidas por nuestros antepasados, pero la transición nutricional de la revolución agrícola, desbordó las posibilidades de nuestro genoma y tuvo que buscar soluciones para acomodar esta situación. El equivalente sería a una locomotora teniendo que arrastrar una carga de vagones cada vez más pesada. Una posibilidad sería poner una locomotora más potente, pero otra opción más efectiva sería el poner varias locomotoras en línea. Esta es la solución que nuestro genoma inteligentemente adoptó. Es decir, al no tener suficiente con una copia del gen para producir suficiente amilasa, el gen de la amilasa se multiplicó en el genoma de aquellas sociedades con alto consumo de hidratos de carbono al objeto de asegurar la digestión apropiada de los mismos. De esta manera, poblaciones agrícolas como las europeas, americanas y japonesas tienen un número elevado de copias del gen de la amilasa (conocido como *AMY1*)². Por el contrario, el genoma de poblaciones cazadoras y recolectoras o de aquellos que viven en el Ártico, contienen pocas copias del gen. Estos cambios adaptativos tuvieron lugar en tiempos “recientes” (en los últimos 20.000 años) inducidos por adaptaciones regionales a dietas con grandes variaciones en el contenido de féculas.

Varias sociedades médicas coinciden en admitir las bondades de las bebidas alcohólicas cuando estas se toman con moderación. El problema es que el término moderación es variable y depende, entre otras cosas, de la constitución genética del individuo. Por tanto, no solo comemos (o deberíamos comer) de acuerdo con nuestros genes sino también bebemos (o deberíamos beber) de acuerdo con los mismos.

El metabolismo del alcohol tiene lugar en dos etapas. En la primera, el alcohol es oxidado a otro compuesto conocido como acetaldehído. Este proceso es catalizado por un enzima llamado alcohol deshidrogenasa (ADH). El acetaldehído, que también es tóxico es finalmente oxidado a

acético por otro enzima llamado aldehído deshidrogenasa (ALDH). Como es bien conocido, hay gran variabilidad en la manera en que diferentes individuos metabolizan (o eliminan) el alcohol de la sangre y, por tanto, sus efectos potencialmente negativos. Esta variabilidad depende en parte del sexo, de la masa corporal, de la edad, pero también, como no, de las formas de los genes que codifican estos dos enzimas.

La genética es responsable de la limitada capacidad que en general tienen los chinos de consumir alcohol. Una mutación muy frecuente en este grupo étnico, y prácticamente no existente en otros, hace que el enzima ADH sea altamente eficiente y que el alcohol se oxide rápidamente a aldehído. De esta manera los portadores de esta mutación producen muy rápidamente grandes cantidades de aldehído que es tóxico. El malestar producido por esta toxicidad así como el rubor que se manifiesta, impiden que se alcance el estado de embriaguez. Esta mutación surgió en Asia aproximadamente hace unos 7.000-10.000 años coincidiendo con la domesticación del arroz en China y la subsecuente producción y consumo de alimentos fermentados o bebidas. Por tanto, se ha propuesto que esta mutación es protectora contra el alcoholismo, ya que las molestias asociadas con el consumo del alcohol impiden que se llegue a consumir suficiente alcohol como para que se llegue a la embriaguez.

Tanto las enfermedades monogénicas raras, como estas selecciones evolutivas tan interesantes que hemos mostrado hasta ahora, son solamente la punta del iceberg de las aplicaciones de la medicina personalizada; y, el problema más acuciante desde el punto de vista de la salud pública son las enfermedades complejas, comunes y poligénicas que se han clasificado como epidémicas en los países industrializados. Para su prevención, como ya se ha indicado anteriormente, se han ido diseñando diferentes guías prácticas de alimentación, que en sus versiones más recientes adoptaron las formas de pirámide o de plato. Sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta la realidad biológica de nuestra individualidad genética y no están además optimizadas para las diferentes fases de nuestras vidas. Al objeto de incorporar la genética en las recomendaciones, se iniciaron hace ya más de dos décadas estudios de identificación

de variaciones genéticas en rutas metabólicas de interés (por ejemplo el metabolismo de las lipoproteínas) al objeto de acumular conocimiento al respecto de cómo algunas de estas variantes podrían predecir desajustes metabólicos y riesgo de enfermedad, así como la respuesta a diferentes componentes de la dieta.

EL GENOMA HUMANO Y SU VARIACIÓN

Antes de pasar a ilustrar con algunos ejemplos lo que puede significar la nutrigenómica en la prevención y la terapia de las enfermedades crónicas comunes, merece la pena el tener una perspectiva de nuestro conocimiento actual del genoma y de su variación, y para ello nos centraremos en el componente más pequeño de nuestra compleja estructura que es la célula. La mayor parte de las instrucciones para su funcionamiento están contenidas dentro de sí misma en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Increíblemente y de una manera que debería ser modélica para muchas otras actividades del ser humano, la evolución se puso de acuerdo para utilizar los mismos elementos de construcción de ese ADN independientemente de que sean parte de una bacteria o de un premio nobel. En todos los organismos nos encontramos cuatro componentes que se combinan de maneras cuasi infinitas para producir la inmensa diversidad de especies y comportamientos. Es algo tan sencillo como alinear As, Cs, Ts y Gs de miles de millones de maneras diferentes. Así pues, cuando “leemos” la secuencia de cualquier célula en cualquier organismo, nos vamos a encontrar con algo muy similar que podría ser ATTTGCGCGC etc., en todas combinaciones y permutaciones posibles. Cada uno de las letras significa un componente de este vocabulario universal de cuatro letras (La A (ADENINA), LA C (CITOSINA), la G (GUANINA) y la T (TIMINA). Su secuencia es precisamente la instrucción para crear un determinado organismo con sus características únicas y esto incluye naturalmente a cada uno de nosotros. El genoma es pues el conjunto de todas las secuencias que definen al individuo. El genoma del más pequeño de los organismos que hemos mencionado (la bacteria) tiene unos 600.000 pares de bases. Los humanos tenemos unos 3.000 millones de pares de bases en cada una de nuestras células. Por supuesto que desde

nuestra perspectiva somos la mejor y más evolucionada de las especies, pero eso no nos da, ni de lejos el genoma más grande. Hasta el año 2010 el récord lo ostentaba el pez pulmón (*Protopterus aethiopicus*) con 103.000 millones de bases de pares, pero desde entonces el récord ha sido desbancado por la hierba de París (*Paris japonica*), con unos 150.000 millones de bases y que a pesar de su nombre vulgar, es original de Japón. Si desenhebramos el genoma de una de sus células y lo pusiéramos recto, sería tan alto como la Giralda de Sevilla; por comparación, el nuestro no se estiraría mucho más allá de la altura de un humano medio.

Que nuestro genoma no sea ni el más grande ni más complicado, como esperaríamos, no nos debe preocupar sino probablemente tranquilizar, ya que la comparación de secuencias de genomas sugiere que cuanto más grande es un genoma más riesgo tiene la especie de extinción y más difícil es adaptarse a ambientes que no sean los óptimos para ese genoma, lo cual ha permitido al ser humano sobrevivir a los cambios climáticos, a las migraciones y, como no, a la variedad de dietas a las que ha estado y está expuesto. Además, cuanto más grande es el genoma, más le cuesta replicarse a sí mismo y más probabilidades tiene de que se produzcan errores al autocopiarse. Además, cuanto más grande es, más espacio ocupa en la célula, limitando el uso del volumen celular para otras actividades muy importantes para el metabolismo de la misma y del organismo.

Volviendo de nuevo a nuestro genoma, las células empaquetan el ADN en 46 cromosomas (23 pares). Fue precisamente la visualización al microscopio de esos cromosomas lo que permitió identificar anomalías genéticas producidas por anomalías masivas en alguno de estos cromosomas. Sin embargo, la mayoría de los cambios en el ADN son mucho más sutiles (normalmente un simple cambio de una letra por otra) y no pudieron ser detectadas hasta que nuevas técnicas de indagar en nuestro genoma fueron inventadas.

Cada cromosoma contiene muchos genes que, hoy por hoy, son las unidades físicas y funcionales de la herencia. Los genes tienen secuencias específicas de bases que codifican las instrucciones para hacer proteínas. Los genes solo ocupan un 2% del genoma con el 98% res-

tante considerado hasta hace muy poco como ADN basura, simplemente porque no sabíamos para que servía. Hoy día ya comenzamos a entenderlo un poco mejor y sabemos que tiene propiedades estructurales importantes para la integridad de los cromosomas y además participan en la regulación de dónde, cuándo y qué cantidad de proteína se produce. Aunque todavía no sabemos el número exacto de genes en el genoma humano, la cifra que se baraja actualmente es de unos 23.000 con un tamaño medio de unos 3.000 pares de bases, pero con una variedad tremenda de tamaños ya que por ejemplo el más grande que conocemos (llamado distrofina) contiene 2,4 millones de pares de bases. Además, solo sabemos la función de un 50% de los genes que conocemos.

Para el conocimiento actual de nuestro genoma fue esencial el Proyecto del Genoma Humano. Ríos de tinta han corrido acerca del mismo, de su concepción, de su desarrollo, de su finalización y de sus promesas y, por tanto, no añadiremos más a ese caudal. Lo cierto es que cuanto más parece que aprendemos acerca del mismo más nos damos cuenta de lo mucho que desconocemos. Además, el tener un “patrón” o “estándar” de nuestro genoma nos proporcionó las bases para estudiar su variabilidad, es decir, lo que nos hace diferentes unos de otros. En términos de parecidos con otras especies, tampoco parece ser que seamos tan especiales ya que el 40% de nuestras proteínas son similares a las que se encuentra en la mosca de la fruta o en el gusano de la seda. A un nivel más “personal” se calcula que los humanos somos idénticos en el 99,9% del genoma, pero considerando lo diferente que somos unos de otros, ese otro 0,1% debe ser muy importante, y por tanto merecedor de su estudio. Secuencias específicas ya se han asociado con la mayor parte de las enfermedades conocidas, sean raras o comunes y la identificación de las secuencias asociadas con cada enfermedad puede revolucionar, o más bien evolucionar, el diagnóstico y la prevención de las enfermedades que son prevenibles; pero, además, permite la posibilidad de saber lo que cada uno de nosotros deberíamos de comer y qué hacer para prevenirlas. De momento, se han catalogado millones de variantes genéticas en el genoma y ese número irá creciendo exponencialmente en los próximos años. La dificultad viene de encontrar las variantes

genéticas de importancia entre las millones catalogadas.

También hemos aprendido que los genes son gregarios como los mismos humanos. Es decir, que los genes no se encuentran igualmente dispersos en el genoma si no que se agregan en grandes grupos al igual que los humanos lo hacemos en pueblos y ciudades dejando grandes zonas del genoma aparentemente desprovistas de genes.

Aunque los genes, el genoma, y la genómica han ocupado desde hace años el estrellato de la prensa científica y popular, no olvidemos que al fin y al cabo las proteínas son las que hacen la mayoría del trabajo y forman la mayoría de las estructuras. En la formación de las proteínas el alfabeto se nos complica ya que en lugar de los cuatro bloques de construcción del ADN nos encontramos con 20 que son los llamados aminoácidos que encadenados unos con otros forman las proteínas. Las propiedades químicas de cada uno de ellos hacen que las cadenas de proteínas adopten una forma u otra, lo que en parte define su función. Al igual que el conjunto de la secuencia del ADN se llama genoma, al conjunto de proteínas de una célula (u órgano, depende de sobre lo que estemos trabajando) se llama el proteoma. Sin embargo, mientras que el genoma es relativamente (o mínimamente) inmutable, el proteoma de una célula cambia de un instante a otro para acomodarse y reaccionar a miles de y miles de señales que la célula recibe tanto interna como externamente. Además, el comportamiento de una proteína no solo está determinado por la secuencia del gen que la codifica (y que define, al menos parcialmente, la secuencia de aminoácidos) sino además por las demás proteínas con las que coexiste en la célula. Ese estudio del proteoma se denomina proteómica. Es precisamente la proteómica la que ha venido a romper uno de los dogmas de la biología: un gen, una proteína, ya que a pesar de tener en nuestro genoma unos 23.000 genes, a la hora de estudiar las proteínas nos encontramos con que no nos salen las cuentas ya que se estima que tengamos entre 10 y 100 veces más proteínas de las que esperaríamos de acuerdo con el antiguo dogma.

Volviendo al genoma, cada vez la tecnología nos permite caracterizarlo más profunda y rápidamente e incluso más económicamente. Por

ejemplo, hoy día podemos examinar y medir la actividad de decenas de miles de genes en tejidos cancerosos y normales. Podemos secuenciar miles de genomas y asociar los resultados de la variación genómica con los de la expresión de los genes en diferentes tejidos y patologías, pero nuestro cerebro es incapaz de asimilar, integrar, comparar, visualizar e interpretar la información, así que hoy en día la investigación puntera se lleva a cabo por grandes equipos interdisciplinarios, que con la ayuda de sofisticados programas de ordenador permiten hacer lo que el cerebro de un único humano es incapaz. El término para definir esta nueva ciencia "por ordenador" se conoce como bioinformática. Esta área de la ciencia aglutina la biología, con la computación, con las tecnologías de información y la estadística para manejar, analizar, interpretar masivas cantidades de datos con el propósito final de entender, modelar y predecir el comportamiento de los sistemas vivos, incluyendo por supuesto el ser humano.

De momento, como ya hemos comentado antes, una de las áreas más activas de adquisición, almacenamiento, tratamiento e interpretación de datos a gran escala corresponde al estudio de las variaciones del genoma humano. Para ello, lo primero que necesitamos es obtener una imagen detallada del mismo. Es decir, de cómo los genes y otras secuencias del genoma (recordemos que el 98% del mismo está en esa sección de "otras") funcionan y se coordinan entre ellas y en respuesta a factores ambientales (por ejemplo, la dieta). Este conocimiento debería suponer un impacto tremendo en la manera en que las enfermedades, o mejor dicho el riesgo a padecerlas, son diagnosticadas, prevenidas y como última medida tratadas. Para ello, vamos a necesitar una serie de desarrollos, algunos de ellos serán técnicos, pero otros serán conceptuales en termino de cómo asumimos estas revoluciones en la sociedad.

El primer paso incluye el desarrollo de pruebas genéticas fiables, que puedan darnos un diagnóstico preciso del riesgo de un individuo asintomático de padecer la enfermedad, en muchos casos con décadas de antelación. Como bien sabemos, esto no es ciencia-ficción, ni algo de lo que nosotros ya no nos beneficiaremos por estar en el horizonte lejano. De hecho, cientos de test genéticos ya se comercializan en la

actualidad para usos clínicos y un número probablemente mucho mayor se encuentra en desarrollo. Bien es verdad que la mayoría de los que ya están en el mercado, y además son fiables, lidian con enfermedades poco comunes y monogénicas, que como ya hemos mencionado anteriormente son originadas por mutaciones en un solo gen, a diferencia de lo que ocurre con las enfermedades más comunes en los que gran cantidad de genes pueden estar implicados. Este es el caso de la fibrosis quística, de la distrofia muscular de Duchenne, de varias anemias, o de la enfermedad de Huntington por citar algunas. El aspecto positivo es que los test genéticos pueden predecir estas enfermedades con gran precisión; el negativo es que poco podemos hacer para prevenir o paliar los efectos de muchas de ellas.

Por otra parte, más recientemente, las pruebas genéticas están comenzando a penetrar el mercado de las enfermedades mucho más comunes, pero también mucho más complejas, dado el número de factores implicados. Este es el caso de pruebas para la detección de diferentes tipos de cánceres, como el de mama, el de ovario y el de colon. Estas pruebas tienen todavía grandes limitaciones, pero pueden utilizarse para hacer estimación de riesgo en individuos asintomáticos con una historia familiar de la enfermedad. Tales pruebas genéticas podrían ayudar a los médicos a manejar al paciente de una manera más eficaz. Por ejemplo, llevar a cabo colonoscopias en aquellos sujetos con mutaciones asociadas con cáncer de colon podrían ahorrar miles de muertes cada año. Hay todavía limitaciones a estas pruebas, por ejemplo no conocemos todas las mutaciones asociadas con una determinada condición o enfermedad. Por otra parte, aquellas que conocemos pueden presentar riesgos muy diferentes en diferentes sujetos y diferentes poblaciones. Otro aspecto importante, que ya hemos mencionado anteriormente, es que para algunas de las enfermedades, aunque las podemos detectar, no tenemos medidas preventivas o tratamientos adecuados. Esto puede dar lugar a situaciones emocionales y psicológicas difíciles de predecir y de manejar. Complicado, además, por el hecho de que la información genética no solamente revela información acerca del individuo, sino potencialmente acerca de las familias, afectando sus interacciones. Aparte de eso, todavía no está

clara la logística y la reglamentación de los laboratorios impartiendo estas pruebas, como tampoco lo es la manera de llevar a cabo la interpretación de las pruebas y la comunicación de los consejos cuando se trata de enfermedades complejas y multifactoriales.

Un objetivo a alcanzar mediante toda esta tecnología y conocimiento es la nutrición personalizada, pero por supuesto no es el único. Para aquellos que ya han cruzado el umbral de la enfermedad, la medicación se hace necesaria y también en este caso los genes tienen mucho que decir ya que al igual que en el comer, en la farmacia, no todos los fármacos desarrollados para una terapia específica funcionan igual para todos. Esto queda bien demostrado por cifras que nos vienen de Estados Unidos: más de 100.000 personas mueren cada año como consecuencia de respuestas adversas a la toma de medicamentos que obviamente no eran apropiados para ellos, pero que funcionaban bien para otros. Además, más de dos millones de personas en ese país sufren graves consecuencias como resultado del consumo de medicamentos. Por fin, está la situación potencialmente menos extrema de aquellos que toman el medicamento inadecuado o la dosis inadecuada y simplemente no les produce efectos ni buenos ni malos. Tengamos presente que esto ocurre con medicamentos que se toman con receta médica, con dosis que han sido evaluadas como seguras y eficaces por un médico, con los medios que actualmente tiene a su alcance. No estamos hablando pues de la situación más peligrosa: de la automedicación.

Para paliar de alguna manera este problema, la farmacogenómica busca la correlación entre variaciones en el genoma y las respuestas a los fármacos. Esto permitirá el poder identificar y clasificar a los pacientes en grupos de respuestas y de esta manera personalizar la medicación, aumentar su eficacia y evitar en todo lo posible los efectos secundarios graves. Las dianas de la investigación actual en farmacogenómica se centran alrededor de una familia de genes que codifican proteínas que se encargan de metabolizar los fármacos (es decir modificar los fármacos tras su toma bien sea para activarlos o para desactivarlos una vez han cumplido su misión). Estos genes son conocidos como la familia de genes del citocromo P-450. A través de estos en-

zimas, pasan muchos de los fármacos que se usan hoy en día para tratar problemas cardiovasculares y psiquiátricos/neurológicos así como también algo más común, pero con propiedades casi farmacológicas, como la cafeína del café. Se piensa que una buena parte de las diferentes respuestas a los fármacos pueden estar relacionadas a variantes en genes de esta familia de enzimas. Por tanto, una vez podamos catalogar al paciente farmacogenómicamente estaremos en disposición de poderle ofrecer el fármaco adecuado y a la dosis eficaz y con un riesgo muy bajo de tener reacciones adversas entre las que se incluye hoy en día la muerte.

Estas tecnologías no solo van a permitir hacer mejor uso de las drogas en el mercado, sino que además permitirán el desarrollo de nuevos fármacos de una manera más rápida, segura y eficaz. Esto es algo muy esperado por la industria farmacéutica en un momento en que se está quedando sin ideas de cómo innovar. La mayor parte de los fármacos que existen hoy en día tienen como diana unas 500 moléculas. Con el conocimiento de todos los genes de nuestro genoma y su función, el número de posibilidades puede ampliarse significativamente. Además, un conocimiento más global de los mecanismos y la biología molecular podrá facilitar el desarrollo de "fármacos inteligentes" que solo hagan blanco sobre el proceso biológico en necesidad de mejora, sin los efectos colaterales de la mayoría de los fármacos en el mercado.

Un aspecto que también esta en el horizonte de la genética es el de la terapia génica. Es decir, el potencial de utilizar los propios genes como fármaco para curar enfermedades genéticas (principalmente monogénicas) o incluso para "mejorar" aspectos que no nos gusten de nosotros mismos. Esto es algo con lo que se ha venido "trasteando" por bastantes años, y hay más de mil ensayos clínicos, sobre todo en Estados Unidos, basados en terapias génicas. Sobre el papel, esta tecnología podría tratar o curar enfermedades graves incluyendo ciertos tipos de cánceres mediante la implantación de genes normales para suplementar o reemplazar los anormales. La mayor parte de los estudios clínicos están dedicados a definir procedimientos para suministrar los genes sanos y no están todavía en la fase de comprobar la eficacia. Eso nos da una idea de que la transferencia de genes no es hoy en día

un procedimiento seguro y eficaz y que pasará bastante tiempo antes de que tenga una aplicación práctica en la clínica.

El otro aspecto que hemos mencionado, es decir la "mejora genética", tendría los mismos o incluso más problemas técnicos, pero además un buen número de barreras éticas y sociológicas, y por tanto no lo discutiremos en ningún detalle.

Aprovecharemos este capítulo para pensar un poco acerca de lo que las nuevas tecnologías y las nuevas maneras de hacer ciencia puede traer quizá a nuestras vidas, pero con bastante probabilidad a las de las siguientes generaciones.

Podemos pensar que la revolución actual se basa en la electrónica, los ordenadores y las comunicaciones, pero quizá esta se aúne con la gran revolución del genoma para crear un mundo diferente al que nacimos. Las tecnologías genómicas, respaldadas por las tecnologías de computación masiva, permitirán el desarrollo de aplicaciones, algunas de ellas directamente o indirectamente implicadas con la salud y otras relacionadas con el avance de la ciencia y de la sociedad *per se*.

La medicina se hará molecular. A esto colaboraran 1. La posibilidad de mejorar los diagnósticos. 2. Detectar prematuramente los riesgos de enfermedad y de acuerdo con la alteración genética implicada, crear fármacos que actúen con la precisión de un bisturí sobre la diana molecular sin alterar ningún otro proceso fisiológico. 3. Podremos pensar en utilizar de manera rutinaria "genes" como fármacos. 4. También será posible emparejar órganos donados con sus recipientes más idóneos.

El conocimiento de los genomas de otras especies ayudará mucho a la salud de la nuestra. Este es el caso, por ejemplo, de la genómica microbiana. Por una parte, las técnicas genéticas nos proporcionarán una manera rápida y precisa de detectar los patógenos y eficaz de combatirlos en la práctica clínica. Hablamos aquí de una detección en el humano infectado, así como su detección en el medio ambiente, tanto si se producen accidentalmente (p. ej., la mayoría de las contaminaciones alimentarias) o provocadas (p. ej., guerra biológica).

Además, los microbios no solamente son nocivos, ya que como sabemos, prácticamente no podríamos vivir sin ellos, sino que se pueden

conseguir de los mismos notables beneficios para paliar algunos de los problemas de la sociedad actual como es el desarrollo de nuevos combustibles (biocombustibles) y de “basureiros” para la cantidad de desechos tóxicos y no tóxicos que acumulamos en la sociedad industrializada.

Más relacionado con la alimentación, a través del uso de la genómica en la agricultura y de la ganadería, los beneficios previsibles son el desarrollo de cultivos resistentes a las enfermedades, a los insectos y las intemperies. Naturalmente, que esto tiene que vencer la resistencia de aquellos que consideran lo transgénico únicamente como algo negativo, a pesar de la práctica milenaria de la transgénesis por parte de agricultores y ganaderos. Lo mismo podría aplicarse al desarrollo mediante selección inteligente, basada en las características de sus genomas, de variedades de ganado más saludables, productivas y resistentes a las enfermedades. Otras aplicaciones incluirían el desarrollo de biopesticidas y de biovacunas (vacunas que consumiríamos a través de los alimentos)

Las ciencias aparentemente menos relacionadas con la salud también se beneficiarán de los avances. Este es el caso de la arqueología, la antropología, la historia de las migraciones y de la evolución (aunque esto también está muy relacionado con la salud). La facilidad y el costo de la secuenciación permitirán obtener un mapa mucho más fino de nuestro pasado en términos de movimientos de poblaciones y de los cambios que estos motivaron.

Está claro también que los avances en la secuenciación y caracterización de nuestro genoma no van a enfocarse exclusivamente en definir nuestro riesgo de enfermedad o qué dieta consumir para disminuir tal riesgo o qué fármaco tomar para reparar el daño. Estas técnicas han encontrado ya su nicho en el área de la medicina forense y la lucha contra el crimen. La prueba del ADN ya se lleva practicando desde hace años y cada vez podrá hacerse con mayor precisión. La identificación de víctimas de un tipo u otro también será posible más allá de ninguna duda, así como las relaciones familiares en el caso de paternidad dudosa.

Con tanta biotecnología y tanta promesa revolucionaria, no hemos de olvidar que las revoluciones que tienen éxito a largo plazo son

aquellas que son aceptadas, adoptadas y mejoran la sociedad, por tanto no podemos ignorar este aspecto tan importante del impacto social de estos avances biotecnológicos. Desde el principio debo decir que este es un aspecto que en ningún momento ha sido olvidado ni relegado a un segundo plano por los sectores académicos y científicos. Había temas que se preveían iban a ser importantes y se lidió con ellos desde el principio, mientras que otros fueron surgiendo sobre la marcha.

Uno de los temas más candentes es el de la privacidad de los datos y la “propiedad” de la información genética y si es necesario aplicar a este tipo de información protecciones que van más allá de las ya existentes en la medicina tradicional. Como bien sabemos existe bastante preocupación acerca de cómo la información contenida en el genoma personal podría utilizarse para discriminar al individuo por parte de las aseguradoras, en el ámbito laboral, en las escuelas, en los juzgados o incluso en las agencias de adopción. Por tanto, quién tendría derecho a acceder a la información genética y cómo podría ser utilizada esa información ha sido objeto de polémica en las últimas décadas. Esta información sin la educación y control apropiados podría tener impactos psicológicos negativos, estigmatización y discriminación basados en la información genómica. Por tanto, la información genómica puede influir en la autoestima, pero también la percepción del individuo por la sociedad. De una manera u otra podría influir también en la reproducción con el agravante de que no existe el número apropiado de educadores para aconsejar a la población general acerca de los resultados de su información genómica. Este problema es especialmente acuciante en relación con enfermedades complejas (cardiovasculares, diabetes, obesidad) y en casos en que la enfermedad no tiene tratamiento (p. ej., Alzheimer).

No olvidemos otros problemas filosóficos como el de la responsabilidad personal. ¿Somos libres? ¿somos el resultado de un determinismo genético? ¿Está nuestro comportamiento dictado por los genes y si es así podemos controlarlo? Esto podría tener implicaciones legales y sociales muy importantes. Tampoco olvidemos algo muy importante y es que, de alguna manera, estamos desvelando el código de la vida y utilizando como paralelismo algo muy similar, la

computación; si conocemos los códigos podríamos en teoría escribir otros nuevos y reprogramarlos.

Por tanto, es imprescindible educar a toda la población, incluyendo por supuesto a los científicos en los aspectos éticos, y de manera urgente a aquellos profesionales médicos que tienen que comunicar e interpretar este tipo de información a los individuos y a los pacientes, para que cuando estas tecnologías despeguen y sean asequibles a la población, no se cree un peligroso vacío de información válida y responsable. Antes de eso, necesitamos más regulación acerca del desarrollo y validación de cualquier prueba genética. Al fin y al cabo las apuestas pueden ser muy altas y tenemos que jugar con “cartas legales.” También tenemos que asegurarnos que, tras un periodo de prueba en el cual estas nuevas tecnologías, por su alto costo, serán asequibles solo a un pequeño segmento de la población, la genómica se democratice y sea un instrumento habitual en la lucha contra la enfermedad y el ansia de salud como por ejemplo hoy en día es “la prueba del talón”. Hablando de democratización, existe también la preocupación de que toda esta tecnología que se está desarrollando en países tecnológicamente avanzados, abra más la divisoria entre pobres y ricos debido a la protección de patentes y a la posible limitación que eso supone de libre utilización del conocimiento científico.

Esto nos lleva, ya para finalizar, a visitar brevemente el costo de obtener nuestro genoma. El primer genoma, la obra magna del Proyecto de Genoma Humano costó en tiempo 13 años (1990-2003) y en dinero unos 5.000 millones de dólares, eso sin contar los miles de investigadores implicados en el proyecto. El segundo genoma secuenciado inmediatamente después costó 3 millones de dólares. Mientras que el “nuestro” lo podríamos conseguir este año por un costo aproximado de mil dólares, un poco de nuestra saliva como material de partida y podría hacerse en teoría en la consulta del doctor. Digo en teoría, porque el tamaño del equipo necesario ha alcanzado tal grado de compactación que ocupa un espacio poco mayor que el de una impresora. Esto, por supuesto, no es el final de la carrera ya que este precio seguirá cayendo, así como el número de usuarios vaya aumentando.

LA NUTRIGENÓMICA Y LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

Por muchos años, los estudios de nutrigenómica enfocados hacia las enfermedades comunes de la civilización (obesidad, diabetes, cáncer, cardiovasculares, etc.) se han llevado a cabo a la imagen y semejanza de los estudios de las enfermedades monogénicas raras. Es decir, limitando los estudios a una variante en un solo gen, un factor de riesgo (p. ej., colesterol en plasma) y un único nutriente (p. ej., grasa saturada). De esta manera, se ha conseguido establecer el concepto de la interacción gen-dieta y se ha demostrado su potencial para la aplicación clínica en casos específicos.

Algunos ejemplos dignos de destacar incluyen: interacciones entre una variante funcional en el gen de la lipasa hepática (LIPC) (*LIPC -514 C/T*), el consumo habitual de grasa y los niveles de colesterol en HDL; o el de otra variante funcional, en este caso en el gen de la apolipoproteína A2 (*APOA2*), consumo de grasa saturada y el riesgo de obesidad. A continuación, pasaremos a describir con más detalle el significado y la aplicabilidad de estas interacciones al futuro de la nutrición personalizada.

La lipasa hepática es un enzima producido principalmente en el hígado y que hidroliza fosfolípidos y triglicéridos en plasma lipoproteínas y su actividad se ha asociado con niveles de estas lipoproteínas, especialmente las HDL. Su gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 15 y sus variaciones han sido estudiadas en relación a diferentes dislipidemias así como el riesgo de enfermedad cardiovascular. Una de estas variantes polimórficas es conocida como *LIPC -514 C/T*, que está localizada en la zona promotora del gen, es decir la región que interacciona con factores que determinan cuándo y cuánto el gen se expresa en respuesta a las necesidades del organismo. La forma más común del gen, en las poblaciones de origen europeo, es la presencia de C en esta posición, mientras que la forma mutada es la que contiene T en esta posición. La frecuencia varía en diferentes grupos étnicos siendo más alta en asiáticos y africanos. Lo interesante de este polimorfismo, desde el punto de vista de la nutrigenómica, es su uso potencial para clasificar la respuesta de HDL al consumo de grasa en la dieta. En un estudio, lle-

vado a cabo por nuestro grupo³, en la población del estudio de Framingham, demostramos una respuesta diametralmente opuesta del colesterol en HDL al consumo de grasa en los homocigotos para el alelo menos común (TT) y en aquellos homocigotos para el alelo más común (CC) (Fig. 1). Es decir, en sujetos que tenían el genotipo CC, el consumo de grasa estaba asociado directamente con los niveles de colesterol en HDL (más consumo de grasa, más colesterol HDL). Por tanto, estos sujetos podrían consumir un amplio espectro de dietas, desde las bajas a las altas en grasa, sin modificar su riesgo cardiovascular ya que los niveles de HDL parecen ajustarse para mantener la relación entre HDL (protectora) y LDL (aterogénica) constantes, independientemente de la dieta consumida. Este

no es el caso de los sujetos con el genotipo TT, ya que un mayor consumo de grasa esta asociado con niveles más bajos de colesterol en HDL. Esto se traduce desde el punto de vista clínico y recomendaciones nutricionales, en la necesidad de que estos sujetos reduzcan su consumo de grasa en la dieta, al objeto de mantener los niveles de colesterol en HDL en niveles saludables. Estos resultados también ofrecen una explicación parcial acerca de por qué los resultados de los estudios poblacionales e incluso de intervención son tan variables ya que los mismos dependerán en parte de la constitución genética de los participantes.

Otro ejemplo de interacción gen-dieta también investigada por nuestro grupo, describe la relación entre una variante común y funcional

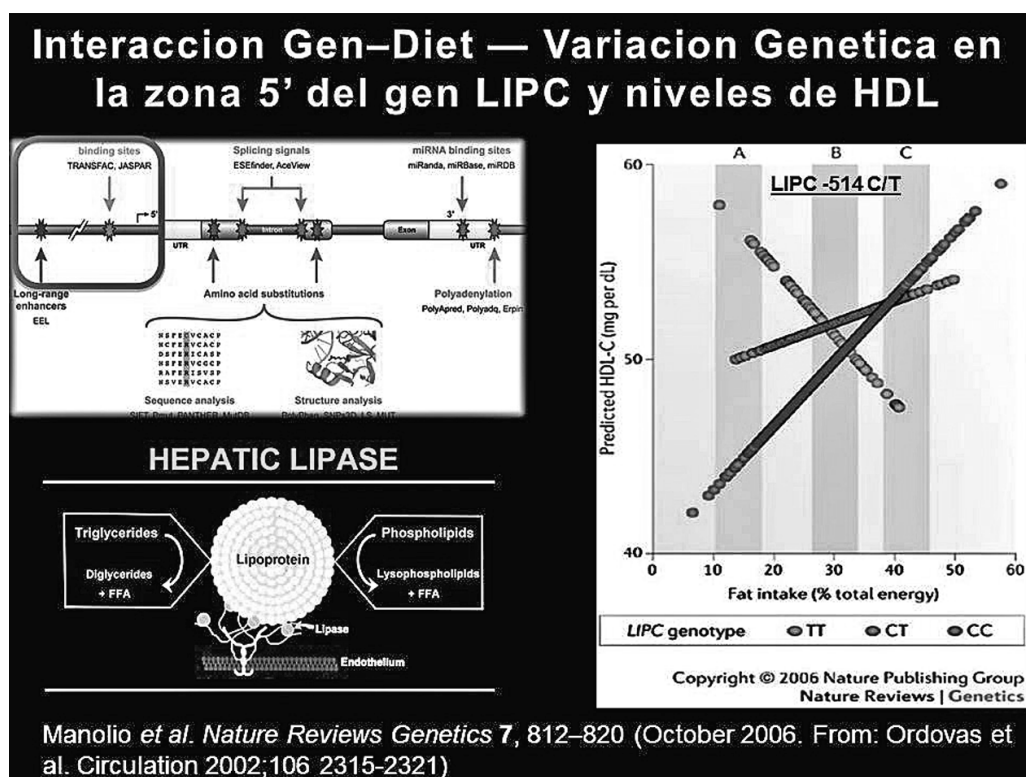


Figura 1. Modelo de interacción gen-dieta modulando los niveles plasmáticos de colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL) en sujetos participantes en el estudio de Framingham. Un polimorfismo común en el gen de la lipasa hepática (LIPC) conocido como LIPC -514C/T demuestra que la relación entre el consumo de grasa en la dieta y los niveles de HDL está definida de una manera significativa por la presencia de un genotipo u otro de la variante del gen de la LIPC. Es decir que mientras los niveles de HDL aumentan con el consumo de grasa en sujetos con el genotipo CC (círculos rojos), en sujetos que son TT (círculos azules) disminuyen. Los heterocigotos (CT) tienen una respuesta intermedia.

del gen de la APOA2, el consumo de grasa saturada y el riesgo de obesidad. La proteína codificada por el gen de la APOA2 es la apolipoproteína A2, una de las proteínas más abundantes de las HDL. A pesar de que su identificación se remonta a unas cuatro décadas, su papel biológico permanece una incógnita. Por tanto, recurrimos a la epidemiología genética para identificar con qué fenotipos se asociaban sus variantes genéticas para así obtener alguna pista acerca de su papel biológico. Uno de los polimorfismos más conocidos es el conocido como *APOA2-265T/C*. Como en el caso del polimorfismo descrito anteriormente (*LIPC-514C/T*), esta variante está localizada en la zona promotora del gen y estudios *in vitro* han demostrado su funcionalidad al demostrar que la expresión del gen de la APOA2 depende de si la posición -265 está ocupada por una T (el alelo más común) o una C (el alelo mutado). Nuestros estudios demostraron inicialmente que la presencia del alelo minoritario, en forma homocigota (CC), estaba asociado con mayor riesgo de obesidad en un estudio llevado a cabo en dos poblaciones de Estados Unidos (en Minneapolis y en Salt Lake City)⁴ y que conocemos como estudio GOLDN (*Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network*). Cuando investigamos más en detalle los motivos del riesgo de obesidad, observamos que los portadores del genotipo CC consumían, de manera habitual, más calorías (aproximadamente un 10% más por día) que los portadores de los genotipos CT o TT.

Lo más interesante desde el punto de vista de la medicina personalizada es la demostración de que la predisposición genética para la obesidad puede ser obliterada mediante cambios conductuales, por ejemplo con una dieta adaptada a los genes o con actividad física. En el caso del polimorfismo de la APOA2, nuestros estudios han demostrado que una dieta baja en grasa saturada es capaz de eliminar el riesgo genético de obesidad en los homocigotos CC de este polimorfismo⁵ (Fig. 2). Es decir, que una recomendación apropiada para ayudar en la pérdida de peso o prevenir el aumento, sería hacer un gran énfasis en sujetos CC acerca de limitar el consumo de grasa saturada. Mientras que en sujetos que son TT o CT la limitación del consumo de grasa saturada puede beneficiarles por otros motivos, por ejemplo el descenso del co-

lesterol plasmáticos, pero puede que no sea una manera efectiva de que pierdan exceso de peso. Estos resultados fueron observados inicialmente en poblaciones americanas de origen europeo ya mencionadas anteriormente (Framingham, Minnesota, Salt Lake City). Sin embargo, al objeto de investigar la aplicación de este conocimiento más globalmente, también investigamos esta interacción gen-dieta en otras poblaciones que incluyeron hispanos residentes en Boston, una población mediterránea española, así como un estudio en Singapur que incluía chinos, indios y malayos⁶. En cada uno de los casos obtuvimos confirmación de los hallazgos anteriores, convirtiendo este polimorfismo en uno de los más replicados y consistentes en la literatura nutrigenómica. Además, hemos podido demostrar gracias al diseño longitudinal del estudio de Framingham, que la interacción gen-dieta-obesidad se observa a lo largo de la vida del individuo y que podemos seguir en esta población sus hábitos alimentarios y tener sus medidas antropométricas a lo largo de varias décadas de sus vidas.

Sin embargo, no todos los estudios realizados han conseguido similares niveles de replicación, de los cientos de interacciones publicadas en los últimos veinte años, la mayor parte no han sido apropiadamente validados. En la mayor parte de los casos, la falta de replicación puede ser debida a las limitaciones de los tamaños de muestra utilizados que habitualmente han estado muy por debajo de lo recomendado para estudios de interacción gen-dieta.

Por tanto, este conocimiento generado con esa noción monogénica no es suficiente para que este conocimiento se traslade a la práctica clínica y a la salud pública. Recordemos que las enfermedades comunes son poligénicas y, por tanto, si estudiamos un solo gen como en los ejemplos anteriores (LIPC o APOA2) solo estamos obteniendo una visión muy limitada del componente genético del fenotipo o enfermedad examinado (p. ej., obesidad, diabetes, etc.). Es necesario, pues adoptar una estrategia más global tanto de genes como de factores ambientales. Por esta razón, los últimos años han sido testigos de una consolidación de esfuerzos de diferentes cohortes, grupos de investigadores y la incorporación de múltiples disciplinas para conseguir la masa crítica necesaria para llevar a cabo estudios más completos

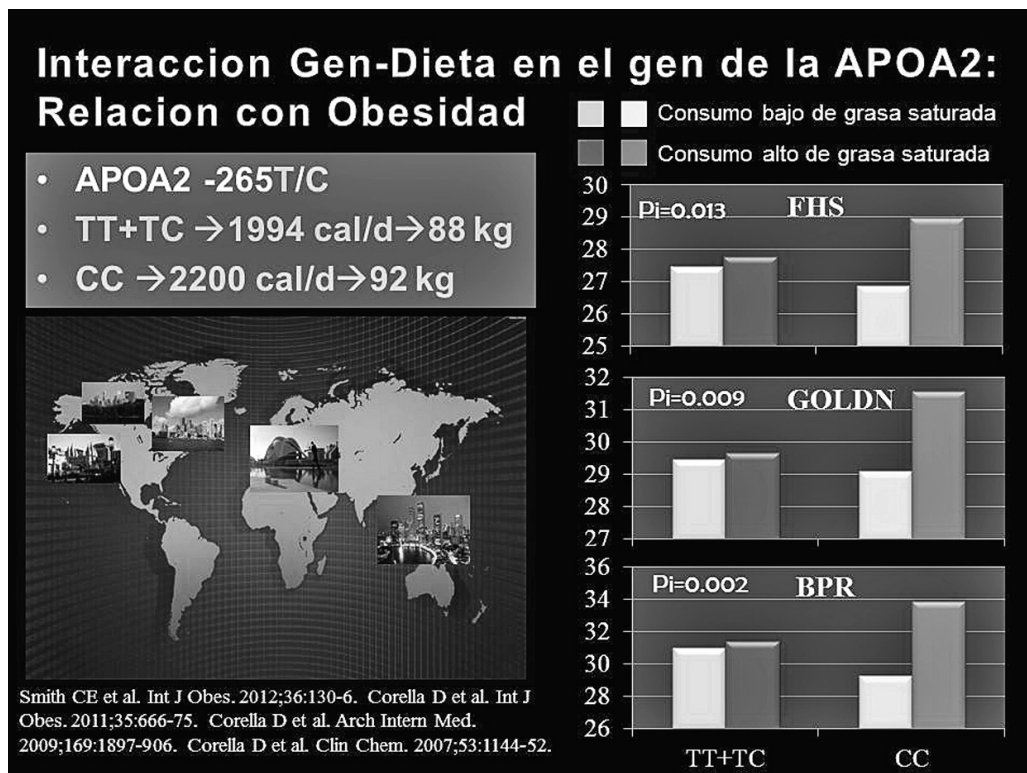


Figura 2. Un ejemplo de interacción gen-dieta relacionado con la obesidad queda plasmado por la interacción entre el gen de la apolipoproteína A2 (APOA2), el índice de masa corporal (IMC). La presencia del polimorfismo APOA2 -265T/C en estado homocigoto (CC) resulta en un peso más elevado comparada con la presencia del genotipo TT o TC. Sin embargo, en estudios llevados a cabo en Estados Unidos, España y Singapur se demuestra que la relación entre el consumo elevado de grasa saturada y un IMC elevado solo se manifiesta en sujetos CC.

y definitivos. De esta manera, vamos viendo aparecer en la literatura estudios de interacción gen-dieta que incluyen decenas de miles de sujetos unidos al estudio conjunto de múltiples genes e incluso barridos completos del genoma. Gracias a esto podemos empezar a vislumbrar ya esas aplicaciones clínicas que guiarán al médico, al profesional de la salud a distribuir el portafolio de medidas dietéticas (macronutrientes y micronutrientes) y de comportamiento (actividad física) de acuerdo con las necesidades reales del individuo basado en su genética.

Un ejemplo del progreso llevado a cabo utilizando estas nuevas aproximaciones al estudio de la nutrigenómica, queda plasmado por un reciente estudio en el que se investigó la relación entre el consumo de bebidas azucaradas y el riesgo de obesidad modulado por la genética.

Este es un tópico de gran relevancia debido al énfasis reciente en relacionar el consumo de estas bebidas con el aumento en la prevalencia de obesidad. Sin embargo, lo que desconocíamos era si la relación entre el consumo de bebidas azucaradas y la obesidad estaba modulada por la genética. Al objeto de investigar esta pregunta, el grupo de Lu Qi, en Harvard, analizó esta interacción en un consorcio que incluía tres estudios individuales con una población total de aproximadamente unos 33.000 sujetos, todos ellos con datos genéticos, antropométricos y nutricionales⁷. Un score de predisposición genética a la obesidad fue calculado utilizando variantes en 32 genes asociados con el índice de masa corporal (IMC). En general, la asociación del score genético con IMC fue significativamente más marcada en aquellos sujetos con un

score genético más alto, es decir, aquellos sujetos con una predisposición genética a la obesidad, que en aquellos con una baja predisposición genética a la obesidad. Es decir, que el consumo de bebidas azucaradas dispara el riesgo de obesidad en aquellos que están genéticamente predispuestos. Por el contrario, en aquellos sujetos que no son susceptibles genéticamente a la obesidad, el consumo de bebidas azucaradas no se traducía en aumento de peso.

Este es un ejemplo más de cómo el conocimiento de los genes podría ayudar a combatir la obesidad, primero mediante la determinación de la predisposición genética y segundo mediante unas recomendaciones más personalizadas y apropiadas para conseguir los objetivos. Por ejemplo, recomendando de manera específica el evitar o limitar las bebidas azucaradas en sujetos con alto score genético o limitando el consumo de grasas saturadas en aquellos que sean portadores del genotipo CC en el polimorfismo citado anteriormente para la APOA2.

EL RITMO DE LOS GENES

Un componente reciente que se ha añadido a las investigaciones en nutrigenómica es el factor tiempo. Es decir, investigar acerca de si nuestra salud depende no solamente de lo que comemos y cuánto comemos, sino además de cuándo lo hacemos, en resumen, de nuestros biorritmos y mas específicamente del ritmo circadiano. Este ritmo es esencial para ajustarnos a las circunstancias y necesidades cambiantes de nuestros días, de los ciclos de descanso y actividad. Su regulación viene dirigida desde el núcleo supraquiasmático, en la base del cerebro, donde una serie de genes, conocidos en conjunto como genes reloj, dictan, de manera directa o indirecta, la expresión de un gran número de genes involucrados en nuestro metabolismo. Asimismo, el reloj central sirve también para sincronizar los relojes periféricos que residen en nuestros órganos. Variaciones genéticas de los genes reloj, definen nuestras preferencias de comportamiento, pero también definen nuestro riesgo de obesidad y nuestra respuesta a la dieta. Así se ha demostrado para varios de los genes relojes principales (p. ej., *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* y *CRY*)⁸. Nuestro grupo ha estudiado intensamente estos genes y utilizaremos uno de ellos para ilustrar la importancia de

las variaciones genéticas relacionadas con el ritmo circadiano sobre nuestros hábitos, y nuestro riesgo de obesidad y de síndrome metabólico. El primer gen reloj descubierto fue el *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*). Varios polimorfismos han sido estudiados en relación a diversos fenotipos tanto metabólicos como de comportamiento psicológico. En nuestra primera investigación, la hipótesis de trabajo fue que la cronodisrupción podría dar lugar a un aumento de riesgo del síndrome metabólico⁹. Para demostrar esta hipótesis, examinamos la relación entre cinco polimorfismos en el gen *CLOCK*, con diversas manifestaciones del síndrome metabólico en 1.100 participantes de uno de los estudios que ya hemos sacado a relucir anteriormente (GOLDN). Nuestros análisis demostraron que la variabilidad del gen *CLOCK* estaba asociada con obesidad y con otros componentes del síndrome metabólico. También encontramos algo relevante desde el punto de vista de la dieta Mediterránea, es decir que el contenido de ácido oleico de las membranas de los glóbulos rojos estaba asociado significativamente con las variantes del gen *CLOCK*. En términos de interacción gen-dieta, encontramos que para uno de los polimorfismos conocido como rs4580704, su alelo minoritario estaba asociado con un perfil protector de glucosa y de resistencia insulínica solo en aquellos que tenían un consumo habitual de ácidos grasos monoinsaturados por encima del 13,2% de la energía de la dieta. Los resultados de otro de los polimorfismos, conocido como *CLOCK 3111T→C*, también fueron de gran interés, ya que la asociación del alelo minoritario con obesidad, solo se manifestaba en presencia de un alto contenido de grasa saturada en la dieta (>11,8% en términos de energía). Por lo tanto, en este estudio llegamos a demostrar que variantes de *CLOCK* están implicadas en el riesgo de síndrome metabólico y que los riesgos pueden ser modificados mediante cambios en el contenido y tipo de grasa en la dieta.

Dados los prometedores resultados de estos análisis, seguimos indagando más en profundidad en el gen *CLOCK* y su relación con hábitos dietéticos y además si también podrían estar implicadas las citoquinas. Con este motivo, utilizamos como base el mismo estudio que en el caso anterior (GOLDN)¹⁰ y en esta población examinamos la dieta y varias citoquinas (IL-6, MCP1,

TNF-alpha, IL-2sR-alpha y adiponectin). Nuestros resultados mostraron que, en general, los polimorfismos del gen *CLOCK* estaban asociados con consumo energético. Específicamente, para uno de ellos, conocido como *rs3749474*, encontramos que el consume de energía total, así como en forma de grasa, proteína e hidratos de carbono era mayor en los portadores del alelo mutado. Además las variantes del gen *CLOCK* estaban asociadas con los niveles de citoquinas, especialmente y consistente con los resultados de consumo energético, con aquellas que están más relacionadas con el metabolismo energético (MCPI, IL-6 y adiponectina). Una observación interesante fue que los portadores de los alelos menores que consumían más energía, tenían unos valores más bajos de estas citoquinas que interpretamos como debido a un menor efecto anoréxico y a menos horas de sueño. Por tanto, en este estudio demostramos asociaciones entre el gen *CLOCK*, y el consumo energético y estas asociaciones podrían estar mediadas por los niveles de citoquinas que a su vez influyen sobre el consumo energético y el patrón de sueño.

Los siguientes estudios se enfocaron más hacia uno de los problemas más acuciantes de la obesidad que es el éxito de las terapias nutricionales y de comportamiento. De nuevo, nuestra hipótesis es que, basados en los conocimientos ganados de los estudios anteriores y la relevancia del gen *CLOCK* y del ritmo circadiano sobre los parámetros antropométricos, las horas de descanso, el consumo de energía y el apetito, es posible que el gen *CLOCK* también pudiera guiarnos en términos de la predicción de éxito de los programas de pérdida de peso. A este respecto, utilizamos una serie de sujetos (n=500) participantes en el método Garaulet, en los que se examinó entre otras variables la eficacia y la adherencia al programa en relación al gen *CLOCK*¹¹. Como en los estudios anteriores, la variabilidad en *CLOCK* estaba asociada con la obesidad. En uno de estos polimorfismos observamos que, además de la asociación con obesidad, se observaba otra de gran interés que era la pérdida de peso. Específicamente, los portadores de la mutación (G), perdían menos peso que aquellos que no tenían la mutación. Además, este grupo de portadores de la mutación estaba enriquecido con sujetos que dormían menos de

lo prudente (igual o menos de 6 horas por noche). Por tanto, no solamente replicamos en la población mediterránea los resultados de la población de GOLDN, sino que además identificamos un marcador de adherencia y éxito (o en este caso falta de éxito) en relación a un programa basado en dieta mediterránea. A continuación, nos preguntamos si esto tendría que ver con los niveles hormonales de grelina y leptina y con los patrones circadianos. Para lo cual ampliamos el estudio a unos 1500 sujetos, también participantes en el método Garaulet de reducción de peso¹² para investigar como estas variables estaban asociadas con los genotipos del *CLOCK*. Específicamente, nos concentramos en la variante *CLOCK 3111T/C*. Nuestros resultados demostraron que los portadores del alelo minoritario (C), eran más resistentes a la pérdida de peso que los individuos homocigotos para el alelo común (TT) (Fig. 3). Además, los portadores del alelo C, dormían menos, desayunaban más tarde, eran más trasnochadores y tenían unos niveles más altos de grelina (la hormona del apetito). A todo esto debemos añadir que seguían con menor rigor el programa de pérdida de peso. Por todo esto, no es sorprendente que su éxito y permanencia en el programa era menos que los no mutados. Por tanto, el conjunto de nuestros estudios apoyan la hipótesis de que el gen *CLOCK* está asociado con el riesgo de obesidad y esto puede ser debido a una plétora de comportamientos incluyendo los patrones circadianos y el consumo energético.

¿EL PRINCIPIO DEL FINAL O EL FINAL DEL PRINCIPIO?

Podríamos pensar que con esto ya estamos muy cerca de nuestro objetivo de personalización de las recomendaciones nutricionales. A este respecto, todo depende de dónde colocamos la línea de meta o, más específicamente, en qué momento consideramos que hemos alcanzado un conocimiento suficiente para poder diseñar recomendaciones más personalizadas. Con respecto a esto último, ya es posible empezar a desarrollar modelos de actuación en esa dirección, y algunos de los estudios con fondos europeos (p. ej., FOOD4ME)¹³ van abocados en esa dirección. Sin embargo, la apertura de nuevos conocimientos también supone la necesidad de replantearse nue-

La variante rs1801260 del gen CLOCK y la evolución de la pérdida de peso durante un tratamiento basado en dieta Mediterránea

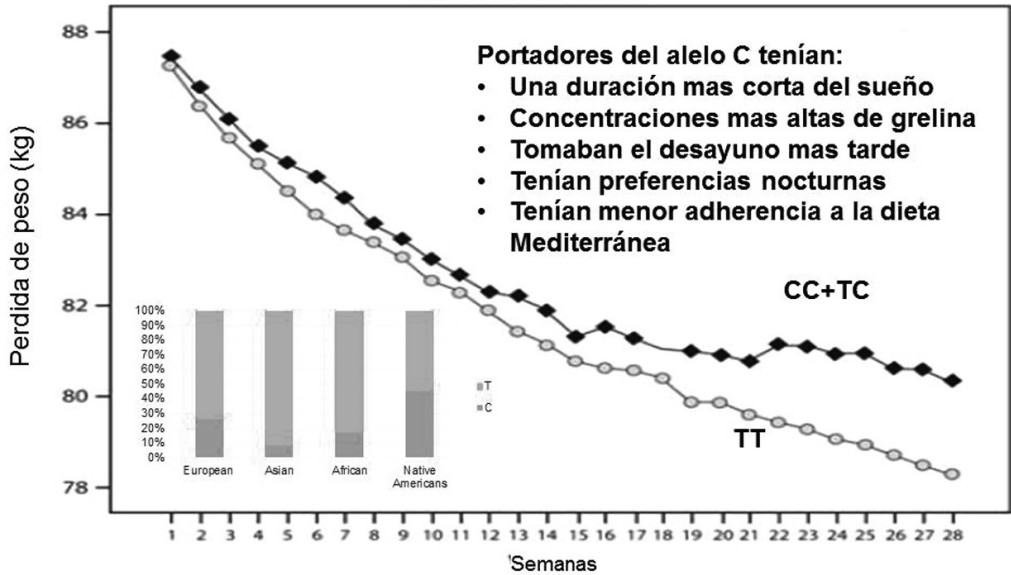


Figura 3.

vas metas hacia nuevos objetivos desconocidos hasta el presente. Este es el caso con la incorporación de la epigenética al panorama de las interacciones gen-ambiente, aspecto que se trata más en detalle en otro de los capítulos de esta obra.

Quizá sea este uno de los retos más importantes de la investigación de los próximos años. Como ejemplo tenemos los microRNAs, desconocidos hasta hace poco más de 10 años, y que ahora sabemos hay miles de ellos y regulan de una manera compleja la mayoría de los genes humanos y de las otras especies. Esta regulación tiene lugar mediante su unión a las zonas 3' de los ARN mensajeros y de esta manera definen su capacidad de guiar la síntesis de proteínas específicas. Muy recientemente se ha demostrado como polimorfismos en la zona de unión, crean o destruyen nuevos lugares de reconocimiento de estos microRNAs y, por tanto, su función varía de unos individuos a otros así como su respuesta a componentes de la dieta. Ejemplos de tales asociaciones e interacciones se encuen-

tran, entre otros, en los genes de la perilipina 4 (PLIN4)¹⁴ y de la lipoproteína lipasa (LPL)¹⁵. Todavía más revolucionario es el concepto de que esta regulación por parte de los microRNAs puede tener lugar no solo debido a los microRNAs endógenos sino también como resultado de la ingestión de los mismos a partir de los alimentos que consumimos¹⁶.

Pero ilustremos un poco más los ejemplos que mencionábamos arriba (PLIN4 y LPL). PLIN4 es un miembro de la familia de proteínas presentes en los glóbulos de almacenamiento de grasa, principalmente en los adipocitos. Previamente habíamos demostrado asociaciones interesantes entre otro miembro de la familia (PLIN1) y obesidad¹⁷⁻¹⁹, pero además demostramos en el caso de la PLIN4 que había interacciones significativas entre este gen, los ácidos grasos de la dieta y variables antropométricas. Estos análisis fueron llevados a cabo en los estudios de Framingham y GOLDN. Nuestros resultados demostraron interacciones significativas entre un polimorfismo de la PLIN4

(rs8887), consumo de omega-3 y medidas antropométricas. Lo más interesante de nuestros resultados fue que *in silico* análisis del polimorfismo nos permitieron definir que el alelo mutado resultaba en la creación de un sitio de unión del microRNA 522 (miR-522), que podría ser el mecanismo que daba origen a los resultados observados.

Algo similar demostramos más recientemente para la lipoproteína lipasa (LPL). En este caso, investigamos la asociación de una variante genética de LPL (rs13702) con las concentraciones plasmáticas de lípidos en 10 cohortes diferentes. El alelo menor de rs13702 parece que destruye un sitio de unión del microRNA-410 (miR-410). Nuestros resultados demuestran que la asociación del polimorfismo con triglicéridos (TGs) era de $p = 3,18 \times 10^{-42}$ y colesterol en HDL de $1,35 \times 10^{-32}$ con cada copia del alelo mutado; estando asociado con una disminución de TGs de 0,060 mmol/l y con un aumento en HDL-C de 0,041 mmol/l. También evaluamos la interacción entre este polimorfismo y el consumo de ácidos grasos. Los resultados mostraron una interacción significativa entre rs13702, el consumo de ácidos grasos polinsaturados y los niveles de TGs ($p = 0,00153$), en el sentido de que los ácidos grasos polinsaturados aumentaban la asociación inversa entre este polimorfismo y TGs.

Por último, no debemos olvidar que “no estamos solos” y que estamos acompañados de la miríada de genomas presentes en nuestro microbioma y cuya contribución al nuestro solo estamos empezando a comprender.

La medicina del futuro se ha definido como de las cuatro “Ps” (predicción, prevención, personalización, participación) a la cual, cuando tenemos en cuenta la alimentación debemos añadir una quinta que es que además sea placentera. Para que así ocurra, la genética debe jugar un papel esencial para conseguir esa elusiva salud y prolongarla el mayor tiempo posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:71-118.
- Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, Werner J, Villanea FA, Mountain JL, Misra R, Carter NP, Lee C, Stone AC. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet.* 2007 Oct;39(10):1256-60.
- Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker KL. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation.* 2002 Oct 29;106(18):2315-21.
- Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province M, Lai CQ, Parnell LD, Borecki I, Ordovas JM. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *Clin Chem.* 2007 Jun;53(6):1144-52.
- Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9;169(20):1897-906.
- Corella D, Tai ES, Sorlí JV, Chew SK, Coltell O, Sotos-Prieto M, García-Rios A, Estruch R, Ordovas JM. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes (Lond).* 2011 May;35(5):666-75.
- Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012 Oct 11;367(15):1387-96.
- Chronobiology and Obesity; Editors: Marta Garaulet, Jose M. Ordovas. Springer New York, 2013.
- Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1466-75.
- Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet.* 2010 Mar;18(3):364-9.
- Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, Ordovas JM. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes (Lond).* 2010 Mar;34(3):516-23.
- Garaulet M, Sánchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolás F, Ordovas JM. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss. *PLoS One.* 2011 Feb 28;6(2):e17435.

13. <http://www.food4me.org/es/>
14. Richardson K, Louie-Gao Q, Arnett DK, Parnell LD, Lai CQ, Davalos A, Fox CS, Demissie S, Cupples LA, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM. The PLIN4 variant rs8887 modulates obesity related phenotypes in humans through creation of a novel miR-522 seed site. *PLoS One*. 2011 Apr 20;6(4):e17944.
15. Richardson K, Nettleton JA, Rotllan N, Tanaka T, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Lee YC, Lahti J, Lemaitre RN, Manichaikul A, Keller M, Mikkilä V, Ngwa J, van Rooij FJ, Ballentyne CM, Borecki IB, Cupples LA, Garcia M, Hofman A, Ferrucci L, Mozaffarian D, Perälä MM, Raitakari O, Tracy RP, Arnett DK, Bandinelli S, Boerwinkle E, Eriksson JG, Franco OH, Kähönen M, Nalls M, Siscovick DS, Houston DK, Psaty BM, Viikari J, Witteman JC, Goodarzi MO, Lehtimäki T, Liu Y, Zillikens MC, Chen YD, Uitterlinden AG, Rotter JI, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM. Gain-of-Function Lipoprotein Lipase Variant rs13702 Modulates Lipid Traits through Disruption of a MicroRNA-410 Seed Site. *Am J Hum Genet*. 2013 Jan 10;92(1):5-14.
16. Zhang L, Hou D, Chen X, Li D, Zhu L, Zhang Y, Li J, Bian Z, Liang X, Cai X, Yin Y, Wang C, Zhang T, Zhu D, Zhang D, Xu J, Chen Q, Ba Y, Liu J, Wang Q, Chen J, Wang J, Wang M, Zhang Q, Zhang J, Zen K, Zhang CY. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*. 2012 Jan;22(1):107-26.
17. Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, Greenberg AS, Tregouet DA, Corella D, Ordovas JM. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. *Obes Res*. 2004 Nov;12(11):1758-65.
18. Corella D, Qi L, Sorlí JV, Godoy D, Portolés O, Coltell O, Greenberg AS, Ordovas JM. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5121-6.
19. Smith CE, Tucker KL, Yiannakouris N, Garcia-Bailo B, Mattei J, Lai CQ, Parnell LD, Ordovas JM. Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanics of Caribbean origin. *J Nutr*. 2008 Oct;138(10):1852-8.

Epigenética y nutrición

GARAULET AZA, MARTA

Catedrática de Fisiología. Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia

ARROYO HORNERO, REBECA

Estudiante de Doctorado. Universidad de Murcia

GÓMEZ ABELLÁN, PURIFICACIÓN

Posdoctoral del Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia

Correspondencia: garaulet@um.es

Conceptos clave

- ✓ La epigenética ha disipado el poder que se atribuía a los genes como únicos responsables de la genética de un individuo.
- ✓ Hoy en día sabemos que la expresión génica está influida por el ambiente, por lo que un mismo conjunto de genes pueden expresarse de manera diferente según el patrón epigenético.
- ✓ Las modificaciones epigenéticas son cambios estables (se heredan mitóticamente) pero, al contrario de las alteraciones en la secuencia de ADN, también son reversibles. Existen enzimas que borran las marcas y otras que establecen marcas en nuevos lugares.
- ✓ La expresión génica se ve afectada por el grado de empaquetamiento de determinadas regiones del ADN. De manera general, la metilación del ADN por ADN-metiltransferasas (DNMT) conlleva la desacetilación de histonas por histona-desacetilasa HDAC y la represión transcripcional por empaquetamiento de ADN.
- ✓ La dieta mediterránea por su elevado contenido en polifenoles, isotiocianatos, butiratos, etc., puede actuar protegiendo de ciertas enfermedades mediante cambios epigenéticos.
- ✓ Se cree que tras la fertilización hay un borrado epigenético, aunque parece ser que no es completo y algunas marcas epigenéticas se heredan en la descendencia.
- ✓ La obesidad se asocia en general con un aumento de la metilación del ADN. Este es el caso del gen reloj *CLOCK*, implicado en el correcto funcionamiento de nuestro reloj molecular, que se hipermetila con la obesidad.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la epigenética? Los interruptores génicos

El término *epigenética* se refiere a los patrones hereditarios de la expresión de genes que se mantienen estables y que suceden sin que haya cambios en el ADN.

Durante mucho tiempo, se creía que nuestro componente genético se debía a la secuencia de

nucleótidos en el ADN; por lo que, pensábamos que a no ser que surgieran mutaciones a lo largo de la vida del individuo que alteraran dicha secuencia, los alelos génicos que poseíamos al nacer, marcarían nuestro fenotipo de por vida. Es decir, se pensaba que si poseemos un alelo de un gen o una mutación que marca para una determinada enfermedad, irremediablemente deberíamos padecer dicha enfermedad.

Sin embargo, hoy en día se conoce que el poder abrumador que creíamos que poseían los

genes no es tan transcendental; en nuestro genoma pueden existir alelos que codifican enfermedades u otras características fenotípicas que puede que no se lleguen a expresar en ningún momento de la vida del individuo, o que solo se expresen ante circunstancias ambientales particulares. Así, los genes estarían sujetos a interruptores que los encienden y apagan alterando el fenotipo de la persona. *El estudio de estos interruptores génicos se denomina epigenética.*

En este sentido y en contra de lo que inicialmente se creía, la investigación actual demuestra que *no estamos predeterminados por nuestro genoma*, sino que las acciones que llevemos a cabo en nuestras vidas, es decir, lo que comemos, cómo dormimos, si hacemos ejercicio o incluso cómo usamos nuestra mente, pueden cambiar nuestro epigenoma, pueden cambiar nuestros genes, y en definitiva pueden cambiar nuestro destino.

Esta idea optimista de la herencia presenta una gran importancia ya que estos cambios no están restringidos a nosotros, sino que parece ser que pueden pasar a nuestros hijos o incluso a los hijos de nuestros hijos. En otras palabras, la epigenética NO cambia el ADN, pero decide *cuánto* o *si* algunos genes se expresan o no en diferentes células de nuestro cuerpo.

La importancia de la epigenética radica en que diferentes estudios señalan que existe una asociación entre los *cambios epigenéticos* y *ciertas enfermedades*, como por ejemplo el cáncer, en el que se sabe que la metilación (incorporación de grupos metilos (CH_3)) en zonas promotoras de ciertos genes, puede conducir al silenciamiento de genes supresores de tumores. Y aunque en general se acepta que la hipermetilación en sí misma puede favorecer la enfermedad, esto no siempre sucede. De hecho, también la hipometilación de ciertas regiones génicas, se asocia con la sobreexpresión de oncogenes en células cancerosas, lo que favorecería la formación del tumor.

Pero tal y como veremos posteriormente, los cambios epigenéticos son múltiples y no solo se restringen a la metilaciones del ADN. En este sentido, en el año 2011, se demuestra por primera vez que también el ARN mensajero es susceptible de ser metilado, y que esta metilación presenta un papel crítico en la homeostasis de la energía en el humano. De hecho, hoy en día sa-

bemos que un gen asociado con la obesidad como es el *FTO* es capaz de desmetilar el ARN. Este descubrimiento ha abierto un nuevo campo relacionado de la epigenética del ARN y su relación con la obesidad.

Una perspectiva histórica

La epigenética surge para dar repuesta a eventos que no pueden ser explicados por los principios genéticos; es decir constituye un puente entre las influencias genéticas y las ambientales. En 1942, Conrad Waddington definió la epigenética como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, que dan lugar al fenotipo”. Además, desarrolló la metáfora del paisaje epigenético para explicar el proceso de diferenciación celular durante el desarrollo (Fig. 1): la bola representa la célula, la cima del paisaje representa el estadio de cigoto y la base la etapa final diferenciada. Existen caminos hacia la diferenciación ya establecidos por la secuencia génica, pero el recorrido de la bola (de la célula) solo es predecible en el primer tramo, luego, esta puede seguir varios caminos en función del ambiente.

A partir del año 1990 aflora la investigación epigenética, los científicos se dan cuenta de que no solo es la secuencia del ADN la que controla nuestra condición biológica, sino que también la metilación del ADN y las modificaciones de histonas son moduladoras de nuestro genoma. En el año 2004, la Comisión Europea acuerda financiar el proyecto “*Epigenoma Noe*”, y en el 2005, 40 investigadores americanos empiezan a desarrollar el proyecto “*Epigenoma humano*”.

El término de epigenética ha evolucionado en los últimos años y, en el siglo XXI, la epigenética se entiende como “el estudio de cambios en la expresión génica que se producen sin alterar la secuencia del ADN”. El prefijo “epi” en epigenética implica características que están “encima de” o “además de” la genética. Esta definición, sigue siendo muy global y es que, incluso hoy día, aún no existe un consenso universal acerca de hasta qué punto estamos preprogramados por los genes o modelados por el ambiente o de cómo ocurre la interacción genes-ambiente.

La epigenética perpetuamente ha representado todas las cosas extrañas y asombrosas que

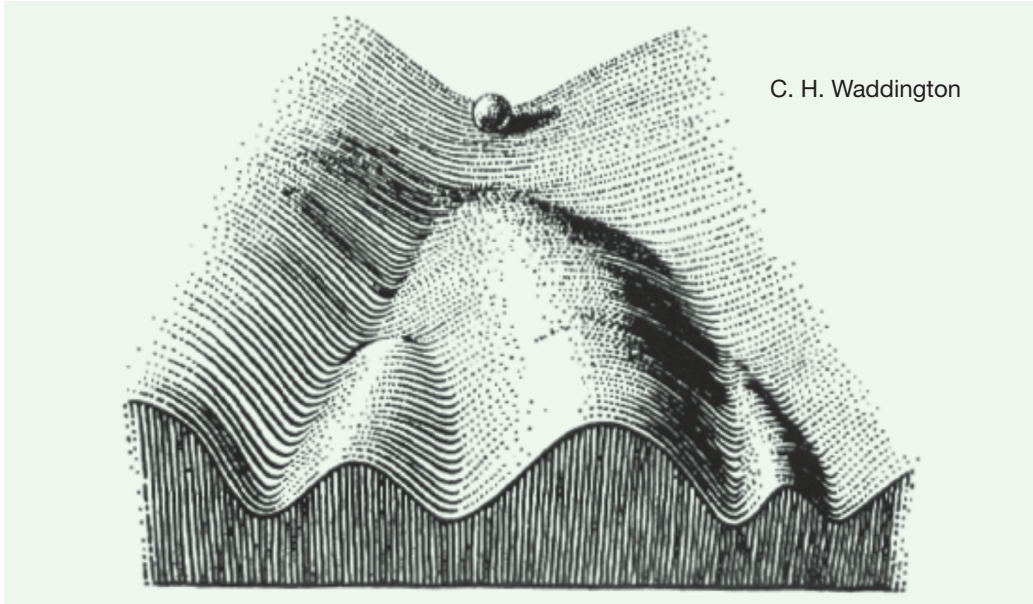


Figura 1. Metáfora del paisaje epigenético.

no pueden ser explicadas por la genética. Para algunos científicos, la diferencia entre genética y epigenética seguramente puede compararse con la diferencia que existe entre escribir y leer un libro. “Una vez que el libro ha sido escrito, el texto (los genes o la información almacenada en el ADN) será idéntico en todas las reproducciones que se distribuyan entre los lectores. Pero, cada lector podría desentrañar el guión del libro con una representación subjetiva ligeramente diferente, según sus emociones y proyecciones que pueden ir cambiando a medida que se avanza en la lectura”.

Epigenética y diferenciación celular

Una verdad ya aceptada por la ciencia es que la epigenética es un proceso fundamental en la diferenciación celular. La vida humana comienza a partir de una única célula; pero a pesar de que todas las células de nuestro cuerpo tienen la misma secuencia de ADN, estas se han desarrollado de manera diferente, formando decenas de tejidos diferentes, cumpliendo funciones sumamente especializadas que no pueden ser desarrolladas por otras células (Fig. 2). Esto ocurre debido al código epigenético; la estructura de la cromatina varía en cada tipo celular y

solo unos pocos genes se expresan en un determinado tejido o momento y dan lugar al fenotipo característico.

El cambio epigenético que tiene lugar durante la vida del individuo en parte está codificado por su genoma, pero sobre todo, como vamos a ver a lo largo de este capítulo, está influenciado por el ambiente, lo que nos permite adaptar nuestro genoma, en un principio “estable e inmutable”, a diversas condiciones ambientales.

Epigenética y nutrición en la naturaleza

Es interesante saber que en la naturaleza, muchos organismos responden al ambiente que les rodea con una gran plasticidad fenotípica, es decir que son capaces de desarrollar diferentes fenotipos a partir del mismo ADN. Uno de los factores que influyen en mayor medida en esta plasticidad fenotípica es la nutrición. Un ejemplo impactante al respecto es el de las *abejas de miel*.

En estos insectos, el hecho de que larvas hembras, genéticamente idénticas, puedan convertirse en abejas obreras sin capacidad de reproducción, o en abejas reinas reproductoras, depende de la alimentación que reciban. Las abejas nodrizas, que se van a encargar de alimentar a la reina, producen la llamada jalea real

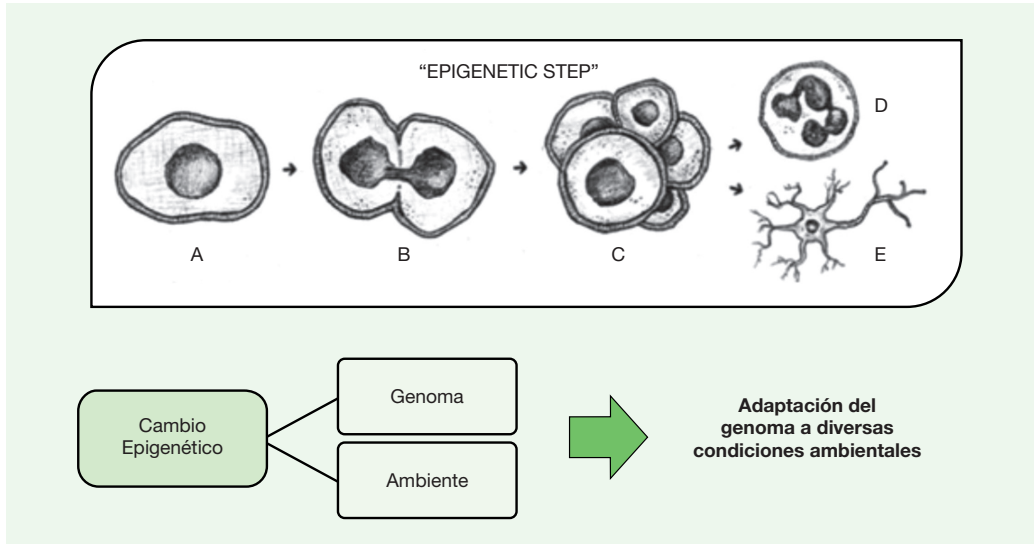


Figura 2. Epigenética y diferenciación celular.

y rellenan la celda real de esta sustancia nutritiva. Al octavo día sellan esta celda y al día 16 de la puesta de huevos emerge la reina virgen. Esta reina virgen presenta una morfología totalmente diferente a la de las abejas obreras, alimentadas de una sustancia nutritiva menos sofisticada, ya que las reinas son más grandes, con un abdomen alargado y presentan los ovarios maduros, capaces de reproducirse (Fig. 3). Lo impactante es que ambas larvas presentan idéntico ADN. Esto ya era conocido desde los años 60; sin embargo, el mecanismo por el que jalea



Figura 3. Diferencias entre abeja reina y obreras. Presentan idéntico código genético, pero diferencias en una ADN metiltransferasa 3 (DNMT3).

real era capaz de modificar el desarrollo de un organismo era un misterio para la ciencia.

Es gracias al estudio de Kucharski *et al.*, publicado en *Science*, en el año 2008¹ por lo que hoy en día sabemos que el ingrediente activo de la jalea real que convierte a una obrera en reina es la proteína royalactina (antes denominada proteína 57-kDa, en referencia a su peso molecular) que activa la quinasa p70 S6, que a su vez incrementa la actividad de la quinasa MAP y en definitiva produce el silenciamiento de la expresión de la enzima ADN metiltransferasa (DNMT3), una enzima clave en la reprogramación global epigenética en la larva.

Así, estos autores demostraron en su experimento que el silenciamiento de esta enzima da lugar a un efecto semejante al producido por la jalea real en la naturaleza, produciendo un desarrollo larval hacia la formación de reinas, con ovarios maduros y capacidad de reproducción. En definitiva, de este estudio se deduce que estímulos ambientales, como es la dieta, pueden alterar el estado epigenético del genoma y afectar a la expresión de genes, mediante la modificación de la metilación del ADN.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS MÁS FRECUENTES

Aunque el genoma de cada una de las células de nuestro organismo es idéntico, tanto los pro-

cesos de transcripción de ADN a ARNm, como aquellos de traducción del ARN a proteínas; así como los procesos postranscripcionales están regulados por mecanismos epigenéticos y estos pueden ser específicos de cada tipo celular o tejido. Estos cambios epigenéticos ocurren típicamente mediante tres procesos: 1) por metilación del ADN, 2) por modificaciones en la cromatina o 3) por el silenciamiento de genes mediado por ARN. A continuación, trataremos de explicar cada uno de estos procesos y sus implicaciones en el resultado final del individuo.

Metilación del ADN

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético mejor caracterizado. Tal y como comentamos al inicio de este capítulo, la metilación se produce por la adición de un grupo metilo (CH_3) en una de las bases nitrogenadas del ADN, en particular en la citosina, mediante enlace covalente al carbono 5. Esto sucede siempre que esta citosina se encuentre unida a una guanina en la cadena del ADN. Así, en general, esta metilación se va a producir en el dinucleótido CpG (citosina unida a una guanina por un grupo fosfato) formando 5-metilcitosina (5mC) (Fig. 4).

Las 5mC constituyen un 1% del total de las bases del ADN de las células somáticas humanas.

Se ha comprobado que la presencia de 5mC produce un cambio conformacional en la doble cadena de ADN, generando un impedimento estérico en la unión de los factores de transcripción, necesarios para iniciar la expresión génica. Esto explica que aquellos genes que se encuentran altamente metilados, puedan presentar inhibición de su expresión. Aunque no debemos olvidar que esto no siempre sucede, ya que en algunos casos, tal y como se dijo al principio de este capítulo, la metilación conlleva la activación de la transcripción.

Enzimas implicadas: las ADN metiltransferasas

En este proceso de metilación, son protagonistas una serie de enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMT). En mamíferos, esta familia de DNMTs está formada por cinco enzimas: la 1, 2, 3A, 3B y 3L, pero, de estas cinco, tan solo la 1, 3A y 3B son catabólicamente activas y se clasifican en dos grupos:

- *ADN metiltransferasas de mantenimiento* (DNMT1). Aseguran que el patrón de metilación del ADN se copia fielmente y de manera semiconservativa desde la hebra parental metilada a la hebra de ADN hija recién sintetizada sin metilar.

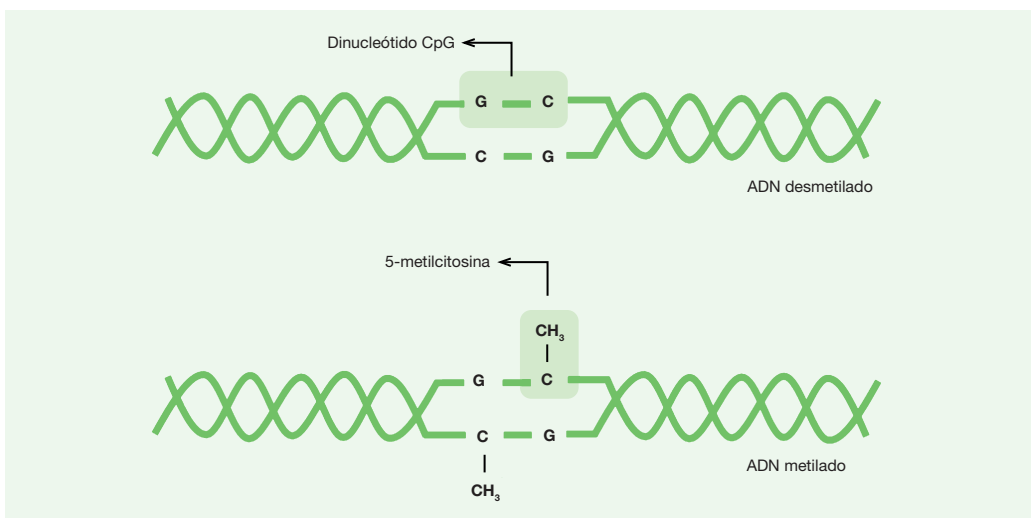


Figura 4. Metilación del ADN. Se produce en los dinucleótidos CpG (citosina (C) unida a una guanina (G) por un grupo fosfato) (figura de arriba, ADN desmetilado). La metilación se produce por la adición de un grupo metilo (CH_3) formando 5-metilcitosina (5mC) en estos dinucleótidos CpG (figura de abajo, ADN metilado).

- *ADN metiltransferasas de novo* (3A y 3B). Son las encargadas de adicionar el grupo metilo a la citosina del dinucleótido CpG no metilado durante la embriogénesis. También son capaces, después de la replicación del ADN, de completar los procesos de metilación y de corregir los errores producidos por DNMT1.

Dado que el proceso de metilación *de novo* es especialmente crítico durante el desarrollo embrionario, se ha podido comprobar que la expresión de 3A y 3B es alta en células embrionarias. A pesar de esto, se ha observado que la metilación *de novo* también puede ocurrir en células adultas, sobre todo en ciertos tejidos, durante el envejecimiento o en procesos neoplásicos^{2,3}. Por otro lado, se ha comprobado que las enzimas de *mantenimiento* se expresan coincidiendo con focos de replicación durante la fase S del ciclo celular,

asegurando que el patrón de metilación sea copiado fielmente en la hebra hija recién sintetizada en el proceso de replicación del ADN.

Otra enzima implicada en el proceso es la DNMT2. Sin embargo, su verdadera función no está clara todavía, ya que aunque tiene una actividad de metiltransferasa débil, su delección no tiene ningún impacto en la desmetilación del ADN global de la célula. Por otro lado, la DNMT3L no es una metiltransferasa funcional, pero podría tener un papel importante en la impronta genómica (otro tipo de cambio epigenético). En este caso, la enzima 3L estaría implicada en este proceso, reprimiendo la transcripción de uno de los alelos de un determinado gen. Así, los genes improntados tienen expresión mono alélica, es decir, una sola copia (de uno de los padres) en lugar de dos.

La figura 5 resume las principales reacciones de metilación. Durante las dos últimas décadas

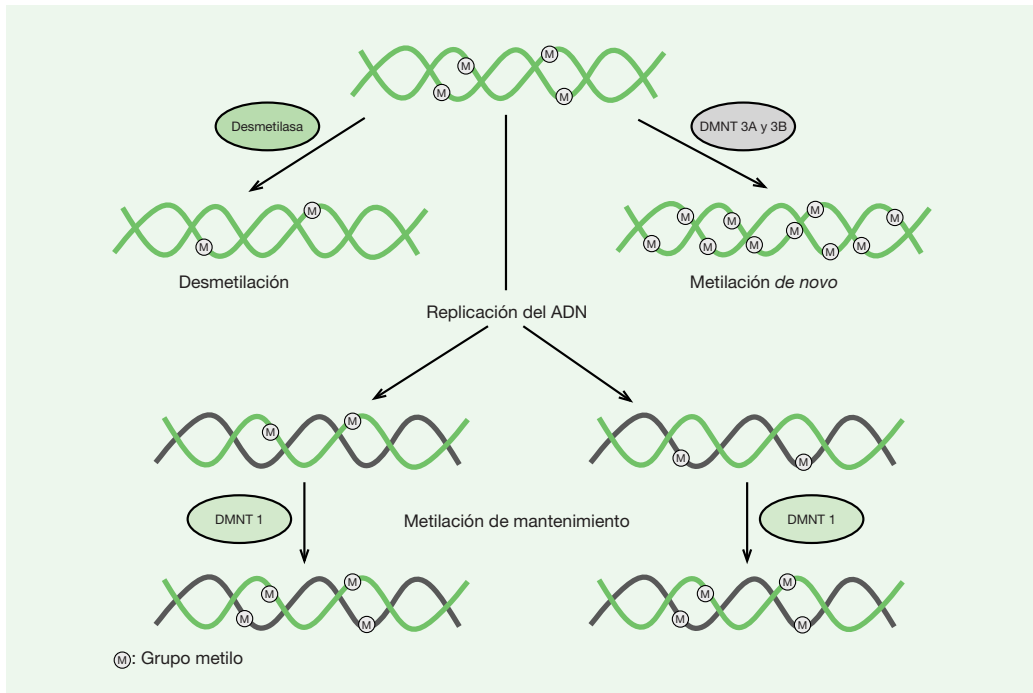


Figura 5. Reacciones de metilación del ADN. Las enzimas encargadas de transferir grupos metilo (CH_3) al ADN se denominan ADN metiltransferasas (DNMTs). Existen dos tipos, las ADN metiltransferasas *de novo* (DNMT3A y 3B), que introducen grupos metilo a sitios CpG desmetilados; y las ADN metiltransferasas de mantenimiento (DNMT1), que tras la replicación del ADN aseguran el patrón de metilación del ADN parental el cual se copia fielmente y de manera semiconservativa desde la hebra parental metilada a la hebra de ADN hija recién sintetizada sin metilar. Por último, las enzimas desmetilasas son capaces de eliminar grupos metilo.

ha surgido el gran interrogante de cómo se generan los patrones de ADN metilado y desmetilado durante el desarrollo y cómo se mantienen en las células diferenciadas. Pero hoy en día se sabe que la metilación del ADN es un proceso reversible y es el resultado de la acción combinada de las enzimas DNMTs que añaden los grupos metilo, y otras enzimas encargadas de eliminar estos grupos metilo denominadas desmetilasas.

¿Qué son las islas CpG?

Tal y como hemos comentado anteriormente, existen zonas en el ADN que son más susceptibles de ser metiladas. Estas regiones, constituidas por al menos 200 pares de bases de longitud, tienen una frecuencia cinco veces mayor de dinucleótidos CpG que otras zonas y reciben el nombre de “islas CpG”. Esto sugiere que los dinucleótidos CpG no se distribuyen de manera uniforme por

el genoma. De hecho, se encuentran principalmente localizadas en las regiones promotoras de los genes coincidiendo con el sitio de inicio de la transcripción (Fig. 6). Por este motivo, cuando las islas CpG se encuentran hipermetiladas puede observarse represión de la expresión génica.

A lo largo de todo el genoma existen aproximadamente unas 29.000 islas CpG y la gran mayoría no están metiladas en todos los estados del desarrollo ni en todos los tejidos. Solo existen algunos genes que poseen islas CpG desmetiladas en todos los tejidos estudiados, como por ejemplo los genes que codifican para las cadenas α de la hemoglobina³.

Además de estas islas de elevada frecuencia de metilación, existen también dinucleótidos CpG dispersos por el genoma. Se sabe que aproximadamente el 80% de los dinucleótidos de CpG fuera de las regiones promotoras están metilados en condiciones fisiológicas normales.

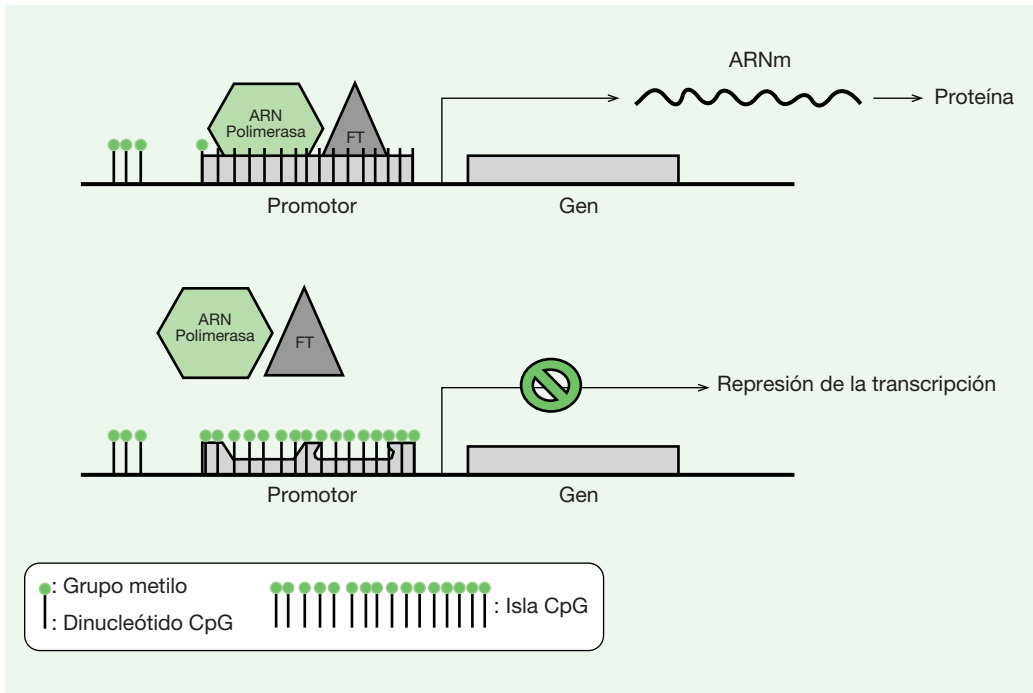


Figura 6. Modulación de la expresión génica mediante la metilación del ADN. La expresión génica está modulada por una secuencia de ADN próxima al gen denominada promotor, los cuales a menudo incluyen islas CpG (citosina (C) unida a una guanina (G) por un grupo fosfato). Cuando el ADN no se encuentra metilado (arriba), se permite la entrada de la enzima responsable de la transcripción del gen (ARN polimerasa) y de los factores de transcripción (FT) necesarios que ayudan a la síntesis del ARN mensajero (ARNm) y la proteína. Sin embargo, si el ADN se encuentra metilado (abajo), ni la ARN polimerasa ni los factores de transcripción pueden acceder al promotor del gen y como consecuencia se produce la represión de la transcripción.

¿Cómo se lleva a cabo la represión transcripcional?

Actualmente se conocen dos mecanismos mediante los cuales la metilación del ADN bloquea la transcripción génica.

- *Mecanismo directo.* La presencia de dinucleótidos CpG metilados en las regiones promotoras de los genes produce un impedimento estérico, el cual, dificulta directamente la unión de factores de transcripción necesarios para iniciar la expresión génica.
- *Mecanismo indirecto.* En este caso, la inhibición se produce porque determinadas proteínas, que se unen específicamente a los dinucleótidos CpG metilados, limitan el acceso y bloquean indirectamente la unión de los factores de transcripción implicados en el inicio de la expresión génica. Estas proteínas se caracterizan por poseer dominios conservados de unión a ADN metilado (MBD, *Methyl Binding Domain*) y dominios de represión transcripcional (TRD, *Transcriptional Repression Domain*) implicados también en el proceso de represión génica.

Modificaciones en la cromatina

La cromatina es el conjunto de ADN y proteínas que constituyen los cromosomas. Esta estructura puede disponerse como *heterocromatina* (forma condensada de la cromatina, que comprende zonas con grandes segmentos de genoma con secuencias repetidas y bajo contenido de genes) o como *eucromatina* (forma extendida de la cromatina, con una estructura menos compacta o relajada, que contiene la mayor parte de los genes y se considera transcripcionalmente activa). Su organización estructural es, por tanto, crucial para las funciones de transcripción, replicación, reparación y recombinación.

Existen varios tipos de cambios epigenéticos que se llevan a cabo en la cromatina e incluyen a) modificaciones postraduccionales en histonas, b) la remodelación de la cromatina dependiente de ATP, o c) la incorporación de variantes de histonas.

a) Modificaciones postraduccionales en histonas

La unidad estructural básica de la cromatina es el *nucleosoma*, el cual consta de 146 pares de bases de ADN helicoidal enrollado dos veces alrededor de un octámero de proteínas denominadas histonas.

Cada octámero está compuesto de dos copias de cada una de las histonas (H2A, H2B, H3 y H4) y queda compactado por la histona H1 en su exterior. Todos ellos tienen un dominio globular C-terminal y una cola no estructurada N-terminal. Las *colas N-terminales* de las histonas H3 y H4, se encuentran dispuestas hacia el exterior del nucleosoma y están altamente cargadas, lo que permite su fuerte asociación con el ADN. Es en estas colas N-terminales, donde se produce la mayor parte de las modificaciones epigenéticas, teniendo consecuencias directas sobre la regulación de la expresión génica. Se ha sugerido que el patrón de modificaciones en las histonas actúa como un código (el código de las histonas), dictando las interacciones nucleosomales y la asociación con otras proteínas no histónicas que promueven el empaquetamiento y la regulación de la expresión del genoma.

Hasta ahora se han descrito más de 100 tipos de modificaciones en las colas N-terminales de las histonas, las cuales pueden afectar a las interacciones entre el ADN y las histonas, lo que conduce a alteraciones en la transcripción de genes, la replicación, la reparación del ADN, e incluso la organización de los cromosomas. Estas modificaciones pueden incluir metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, biotinylation o la ADP-ribosilación^{4,5}. A pesar de ello, las más destacadas son la metilación y la acetilación.

- *Metilación.* En este caso, se produce la agregación de uno o varios grupos metilo en la cola N-terminal libre de residuos de lisina (K) o arginina (R). En las lisinas, se puede llevar a cabo la incorporación de uno (monometilación), dos (dimetilación) o tres (trimetilación) grupos metilo, mientras que en los residuos de arginina, solo se pueden producir mono- o dimetilaciones. La metilación de residuos de K o R se ha asociado a la activación o inhibición de la

transcripción. Este es un proceso reversible que está controlado por enzimas que añaden grupos metilo (HMTs: metiltransferasas de histonas), y otras enzimas que eliminan los restos de metilo (HDMs: desmetilasas de histonas).

- **Acetilación.** Incorporación de grupos acetilo a los restos de lisina de las colas N-terminales de las histonas, catalizada por la enzima histona acetil transferasa (HAT). Al tratarse de un proceso igualmente reversible, existe otra enzima responsables de la eliminación de estos grupos acetilo (desacetilación) denominada histona desacetilasa (HDAC).

Estas modificaciones de las histonas (metilación y acetilación) alteran el empaquetamiento de la cromatina, favoreciendo o dificultando el acceso al ADN por parte de los factores de transcripción (Fig. 7).

Cuando el ADN y las histonas interactúan, se forma una estructura más compacta que es transcripcionalmente inactiva (*heterocromatina*). Esto suele ir acompañado de un grado de metilación en el ADN (hipermetilación) y con hipoacetilación de colas de histonas, lo que dificulta la expresión de genes.

Por el contrario, la acetilación de las histonas y la eliminación de la metilación del ADN, provocan que su estructura sea más laxa (*euromatina*) y accesible a factores de transcripción, que se unen al ADN e inician la transcripción de genes, por lo que este proceso favorece la expresión.

b) Remodelación de la cromatina dependiente de ATP

Este tipo de modificación epigenética es llevada a cabo por unos complejos proteicos que poseen actividad ATPasa, capaces de desestabilizar las interacciones histonas-ADN de un modo

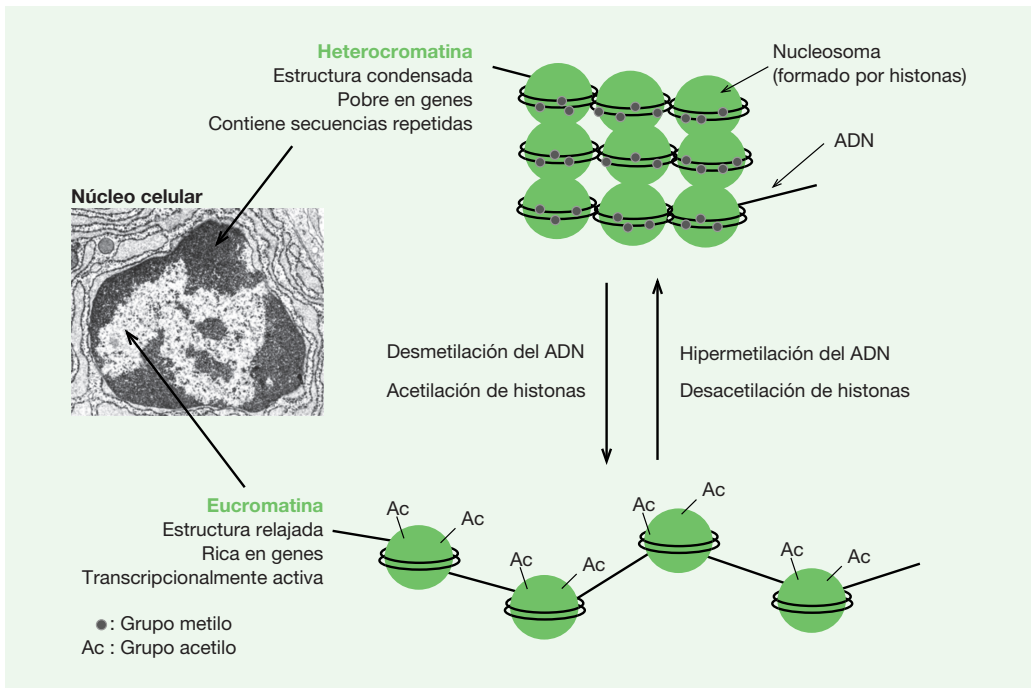


Figura 7. Tipos de empaquetamiento de la cromatina. Cuando el ADN se encuentra metilado y las colas de las histonas hipoacetiladas, el ADN y las histonas forman una estructura compacta, transcripcionalmente inactiva (inaccesible para los factores de transcripción) denominada heterocromatina. En cambio, cuando las colas de las histonas presentan grupos acetilo y el ADN pierde las metilaciones se produce una estructura de la cromatina más relajada (euromatina) que permite la unión de los factores de transcripción al ADN iniciándose la transcripción de los genes.

dependiente de energía (ATP)⁶. Como consecuencia, se produce un cambio en la accesibilidad del ADN nucleosomal a los factores de transcripción que van a permitir la transcripción génica.

Existen diferentes mecanismos de remodelación de la cromatina dependiente de ATP, pero una de las más conocidas es el deslizamiento del ADN de los nucleosomas a diferentes posiciones. Se sabe que los nucleosomas son estructuras dinámicas, de manera que durante un corto periodo de tiempo el ADN se separa de las histonas y a continuación la estructura nucleosómica se vuelve a cerrar. En el estado abierto del nucleosoma, pueden actuar estos complejos proteicos con actividad ATPasa que van a permitir el desplazamiento del ADN unas 10 pares de bases sobre el nucleosoma. Con este deslizamiento de la cadena de ADN sobre las histonas, se consigue que ese fragmento de 10 pares de bases de ADN, ahora se encuentre fuera de la estructura del nucleosoma, quedando accesible a los factores de transcripción y a las enzimas que llevan a cabo la transcripción génica⁷.

c) Incorporación de variantes de histonas

Además de las histonas, existen formas variantes de histonas implicadas en regulación de la transcripción. El cambio de una histona por otra con otra modificación (variante de histona), suele inducir un cambio en el estado de empaquetamiento del ADN y un consiguiente cambio en la expresión génica en esa región del ADN. Un ejemplo de variante de histona es la H2A.Z, que al presentar un ión metálico, genera impedimento estérico haciendo que las histonas estén más separadas en el nucleosoma. De manera que cuando el nucleosoma presenta la histona H2A este se encuentra mucho más empaquetado que cuando aparece la variante de histona H2A.Z.

Silenciamiento de genes mediado por ARN

El silenciamiento de genes, que se refiere a evitar que los genes den lugar a su producto final, es decir su proteína, es un proceso que en los organismos eucariotas tiene varios objetivos entre los que destacan: a) la defensa ante mate-

rial genético externo (virus y transposones), b) el control de la estabilidad del genoma, y c) la regulación de la expresión de ciertos genes. Además, se sabe que este no es un proceso puntual, ya que una vez que se inicia, es capaz de mantenerse y prolongarse en el tiempo gracias a la acción de ciertas polimerasas e incluso en algunos casos son heredados.

El silenciamiento génico, como hemos visto en apartados anteriores, puede llevarse a cabo sobre el ADN (silenciamiento génico transcripcional [TGS]), pero existe un tipo de silenciamiento génico Postranscripcional (PTGS), siendo este un mecanismo que actúa directamente sobre el ARN mensajero (ARNm).

Recientemente se han descubierto numerosas moléculas y sistemas que están implicados en la regulación génica mediante PTGS⁸. Dentro de estas moléculas encontramos:

- *ARNs no codificantes (ncARN)*. Son pequeñas moléculas de ARN de doble cadena codificadas en el genoma, que inicialmente se transcriben como transcritos primarios de varias kilobases de longitud, pero que no dan lugar a proteínas.
- *Moléculas con actividad ARNasa III*. Estas proteínas como son DROSHA (en el núcleo) y DICER (en el citoplasma) son las encargadas de romper los ncARNs en fragmentos de ARN más pequeños. Hoy día se conocen diferentes clases de estos ARN pequeños como son, el micro ARN de interferencia (miARN), el ARN pequeño de interferencia (siARN), y el ARN pequeño nucleolar (snoARN).
- *Micro ARN de interferencia (miARN)*. Son moléculas de ARN con una longitud aproximada de 22 nucleótidos (nt). Estos miARNs maduros (22 nt) realmente no provienen directamente de los ncARNs, ya que existe una molécula intermedia precursora (pre-miARN) de mayor longitud (~ 70 nt) que proviene de la acción de la proteína Drosha sobre los ncARNs. Los miARNs maduros interactúan mediante apareamiento de bases con el ARNm diana, modulando directamente la degradación del ARN de doble cadena.
- *ARN pequeño de interferencia (siARN)*. De la misma manera que los miARNs, los siARNs son moléculas de ARN de doble

cadena de 20-21 nt. Estos tienen el mismo destino que los anteriores. Se emparejan perfectamente con el ARNm promoviendo su degradación. En este caso existen dos variaciones:

- nat-siARN, inducido durante situaciones de estrés.
 - ra-siARN, para la transcripción de secuencias repetidas.
- *ARN pequeño nucleolar (snoARN)*. Son fragmentos de ARN de mayor longitud que los anteriormente descritos (~ 60-300 nt) con la misma función.
 - *Complejos de silenciamiento inducido por ARN (RISC)* que se encargan de acoplar el

miARN producido en el citoplasma, al ARNm diana. Está formado por una serie de proteínas, pero su componente activo es una proteína con actividad endonucleasa (Argonaute) que cortan la hebra de ARNm diana. Cuando este complejo realiza su acción en el interior del núcleo de la célula, recibe el nombre de RIST (complejo de silenciamiento transcripcional inducido por ARN).

En la **figura 8** se muestra el mecanismo del silenciamiento génico postranscripcional. Al transcribirse algunos genes, el ARNm resultante puede plegarse sobre sí mismo formando ARNs no codificantes (ncARN) de doble cadena por lo que no van a traducirse a proteínas produciéndose el silenciamiento.

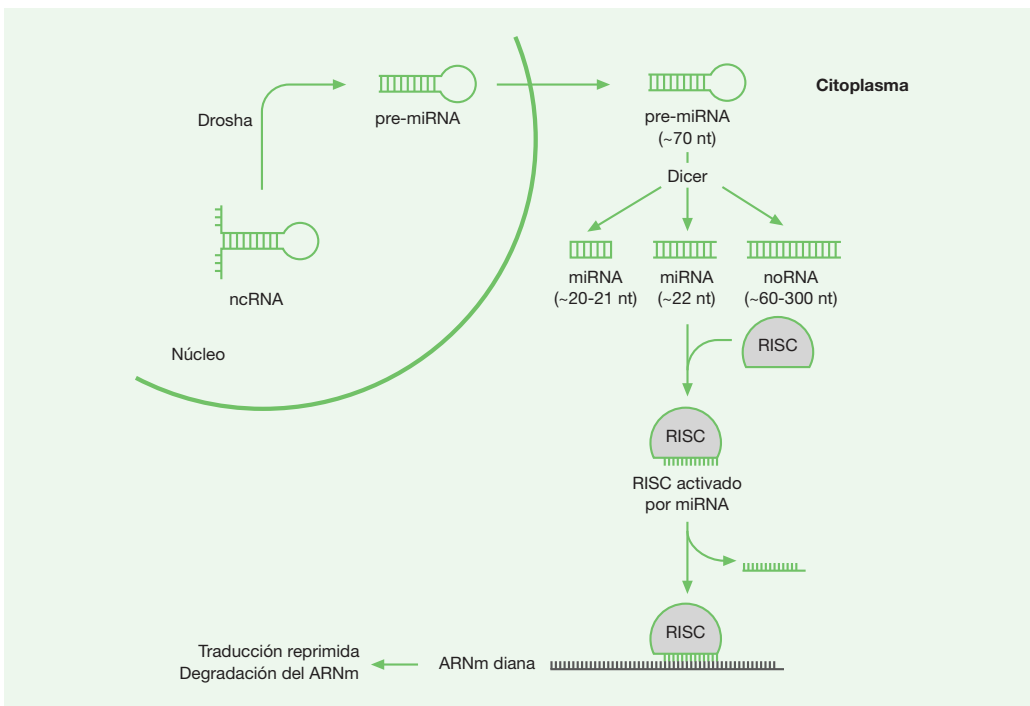


Figura 8. Mecanismo del silenciamiento génico postranscripcional. Dentro del núcleo de la célula los ARNs no codificantes (ncARNs) son modificados por la proteína Drosha (con actividad ARNsa III), que separa el bucle del resto del ARN formando los pre-micro ARNs de interferencia (pre-miARNs) (de ~ 70 nt). Los pre-miARNs son exportados fuera del núcleo y una vez en el citoplasma, otra proteína con actividad ARNsa III (Dicer) va a cortar los pre-miARNs para formar los micro ARN de interferencia (miARNs) (de ~ 22 nt) que son altamente compatibles con determinados ARNs mensajeros (ARNm). A continuación, los miARNs se unen al complejo RISC (complejo de silenciamiento inducido por ARN), y este, tras activarse, buscará, utilizando el miARN como plantilla, los ARNm compatibles que serán reprimidos (cuando la compatibilidad entre el miARN y el ARNm diana es incompleta) o destruidos (cuando la compatibilidad es completa), impidiéndose su traducción a proteínas.

LA DIETA COMO MODIFICADORA DE LA EPIGENÉTICA

Efectos sobre la metilación del ADN: el ácido fólico en el epigenoma

La dieta puede afectar a los patrones de metilación del ADN, bien por ejercer un efecto directo sobre las DNMT (ADN metiltransferasas) o sobre la disponibilidad de moléculas donantes de grupos metilo o implicadas en su metabolismo⁹. Asimismo, la alimentación también puede afectar a la acetilación de histonas por influir en las enzimas que las modifican.

Esencialmente, el epigenoma va a quedar establecido por la metilación en el ADN, llevada a cabo por enzimas DNMT. La actividad de estas enzimas depende de la disponibilidad de grupos metilo, que se almacenan en forma de s-adenosil metionina (SAM), molécula donadora universal de grupos metilo.

Dado que las concentraciones de SAM están regulados por los metabolismos del ácido fólico

y de la metionina, la funcionalidad de los elementos involucrados en estos metabolismos va a ser imprescindible para la correcta actividad de las enzimas metiltransferasas⁹. Las vitaminas ácido fólico (vitamina B₉), cianocobalamina (vitamina B₁₂) o piridoxina (vitamina B₆); otros componentes como metionina, betaína o colina; y los minerales zinc y selenio, al intervenir en dichos metabolismos, constituyen un papel crítico en el mantenimiento de la metilación del ADN (Fig. 9).

El *ácido fólico* ha sido uno de los nutrientes más estudiados en lo que respecta a cambios epigenéticos. Se presenta en productos cárnicos, sobre todo en el hígado; en numerosas legumbres y verduras como lentejas, garbanzos, espinacas o espárragos; en cereales y, en menor proporción, en frutas como la naranja o la papaya.

En los alimentos, esta vitamina se encuentra asociada a ácido glutámico, formando estructuras poliméricas que deben ser metabolizadas por enzimas pancreáticas para poder ser absorbidas. Esto, junto con su sensibilidad al calor y al oxígeno, hace que la disponibilidad de ácido

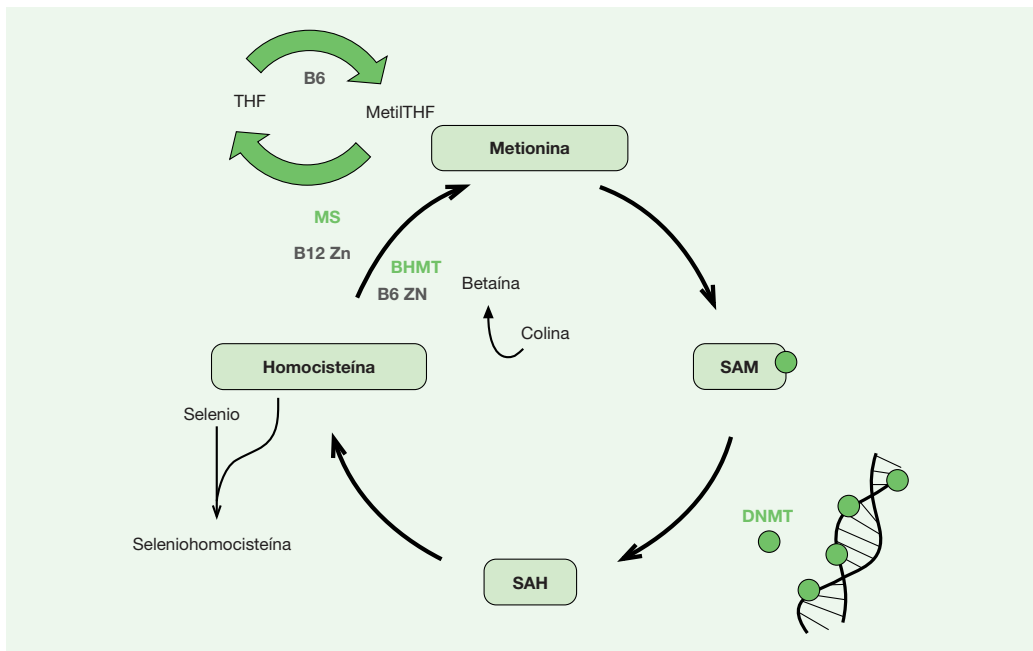


Figura 9. Ciclo del ácido fólico y la metionina en la metilación del ADN. Mecanismos por los que nutrientes de la dieta influyen en el patrón de metilación del ADN por influir en las concentraciones de SAM, sustrato de grupos metilo de DNMT. B6: vitamina B6. B12: vitamina B12. BHMT: Betaína homocisteína metiltransferasa. DNMT: ADN metiltransferasas. MetilTHF: Metil tetrahidrofolato. MS: Metionina sintasa. SAH: S-adenosilhomocisteína. SAM: S-adenosilmetionina. Zn: Zinc.

fólico en la dieta sea baja, aumentando el riesgo de padecer su déficit.

El ácido fólico absorbido es metabolizado a 5-metiltetrahidrofolato (metil-THF). La enzima metionina sintasa (MS), utilizando como cofactor la vitamina B₁₂, cataliza la transferencia del grupo metilo de metil-THF a homocisteína para formar metionina (Fig. 9).

La *metionina*, que también puede ser ingerida directamente formando parte de las proteínas de la dieta, es precursora de SAM (Fig. 9). Otras nutrientes, como *betaína* o *colina*, pueden aumentar las concentraciones de metionina, ya que aportan el grupo metilo necesario para la conversión de homocisteína a metionina. La betaína se encuentra en el trigo, la remolacha y puede ser producida por los microorganismos. La colina, por su parte, está presente tanto en productos de origen animal como en los lácteos, vísceras o huevos, así como en productos de origen vegetal, sobre todo en la soja, lentejas y naranjas. Es interesante resaltar que las necesidades de colina en la dieta varían entre individuos. Estas variaciones podrían ser explicadas por la presencia de diferentes polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes implicados en el metabolismo del folato y de colina. Algunos de estos SNPs aumentan el riesgo de deficiencia de colina, lo que podría influir en el estado de metilación del ADN.

La vitamina B₆, o piridoxina, actúa como cofactor de diversas enzimas que intervienen en la regeneración de la homocisteína, en la síntesis de metionina y en el metabolismo del ácido fólico (Fig. 9). La vitamina B₆ es abundante en productos cárnicos, en la soja, en cereales integrales y en frutos secos como las nueces.

Diferentes minerales, predominantemente el selenio y el zinc, afectan de manera indirecta al ciclo de la metionina:

- El selenio reacciona con la homocisteína para formar selenohomocisteína, disminuyendo las concentraciones de homocisteína que puedan ser transformados a metionina.
- El zinc actúa como cofactor de diversas enzimas como betaína-homocisteína metiltransferasa y metionina sintasa (Fig. 9).

Las mejores fuentes de estos minerales son los productos de origen animal (carne roja, pesca-

dos o mariscos) aunque también se encuentran en productos vegetales, como los frutos secos, que constituyen una fuente rica de selenio. Estudios experimentales en modelos animales muestran que el consumo de selenio se correlaciona con hipometilación en células hepáticas y de colon. Tratando con este mineral células de cáncer de próstata, se produce desmetilación en varios promotores de genes supresores de tumores. No obstante, existen estudios que no apoyan estos resultados, sino que por el contrario relacionan el déficit de selenio con hipometilación en el ADN, por lo que el selenio podría actuar en el epigenoma mediante mecanismos aún desconocidos¹⁰.

Un déficit o exceso de alguno de estos nutrientes afectaría a la disponibilidad de SAM en el ciclo de la metionina, pudiendo alterar los patrones de metilación del ADN y de histonas (Tabla I y Fig. 10). Así, deficiencias de ácido fólico se ha relacionado con incremento en el riesgo de desarrollar tumores; y es que el déficit no solo es importante por provocar hipometilación en el ADN, sino también porque el ácido fólico interviene en el proceso de síntesis y reparación del ADN¹⁰.

Efectos de los polifenoles y otros nutrientes sobre el epigenoma

Los polifenoles son los compuestos más estudiados en lo que respecta a agentes modificadores del epigenoma. En general, se consideran agentes anticancerígenos por activar la expresión de genes supresores de tumores, existiendo numerosos estudios sobre líneas celulares cancerosas que apoyan esta hipótesis¹⁰. Se han encontrado más de 8.000 tipos de polifenoles presentes en *frutas y verduras*.

Sus efectos pueden ser a) sobre la metilación del ADN mediante la acción directa sobre enzimas DNMT, favoreciendo la metilación y evitando la expresión de oncogenes, o inhibiendo la metilación de genes supresores de tumores, b) modificando la estructura de los nucleosomas, por ejemplo por alterar la actividad de enzimas que llevan a cabo modificaciones postranscripcionales en las histonas que componen los nucleosomas. Así, las enzimas HDAC (histonas desacetilasas) y HAC (histonas acetilasas), junto con la HAT (histona acetiltransferasa) se piensa

TABLA I Nutrientes modificadores del epigenoma, fuentes alimenticias, acciones moleculares y repercusión en la salud			
Nutriente	Alimento	Acción epigenética	Efecto en la salud
EGCG	Té verde	Inhibidor de DNMT Inhibidor de HAT Modulador de miARN	Anticancerígeno Disminuye riesgo cardiovascular
Resveratrol	Uva Granada	Inhibidor de DNMT Inhibidor de HDAC	Antioxidante Anticancerígeno, Disminuye riesgo cardiovascular
Curcumina	Colorante del curry	Inhibidor de HAT Inhibidor de HDAC Modulador de miARN	Antiinflamatorio Antioxidante Antiangiogénico Anticancerígeno
Isoflavonoides (genisteína)	Soja	Inhibidor de DNMT Activador de HAT Inhibidor de HDAC Modulador de miARN	Anticancerígeno Prevención osteoporosis Prevención riesgo cardiovascular
Isotiocianatos (sulforafano)	Brócoli Coliflor Col	Inhibidor de DNMT Inhibidor de HDAC Aumento de SAM Nabos	Anticancerígeno
Selenio	Cereales Carnes Mariscos	Inhibidor de DNMT Inhibidor de HDAC Disminución de SAM	Anticancerígeno
Compuestos organosulfurados	Ajo Cebolla Puerro	Inhibidor de HDAC	Anticancerígenos
Acido fólico	Hígado Legumbres Verduras	Aumento de SAM	Prevención enfermedades neurodegenerativas Anticancerígeno
Alcohol	Bebidas alcohólicas	Hipermetilación DNA	Silenciamiento génico

EGCG: Galato-3-epigallocatequina; DNMT: ADN metiltransferasa; HAT: Acetiltransferasa; miARN: micro ARN de interferencia; HDAC: Histona desacetilasa; SAM: S-adenosil metionina.

que son las más importantes en lo que respecta a la estructura de la cromatina (Tabla I y Fig. 10). c) Por otra parte, también actúan sobre el grado de expresión de miARN (Tabla I y Fig. 10).

- a) *EGCG del té verde*. Un ejemplo característico, es el EGCG (galato-3-epigallocatequina), que compone más del 50% del total de los compuestos activos del *té verde*. EGCG se considera el compuesto dietético con más poder inhibitorio sobre la actividad de DNMT. EGCG interacciona de forma directa con DNMT, impidiendo la adición de grupos metilo en promotores de

determinados genes supresores de tumores y favoreciendo por tanto su expresión y en definitiva su efecto beneficioso^{9,10}.

La acción de este polifenol sobre el epigenoma no solo se centra en la metilación del ADN, EGCG en células hepáticas cancerosas sino que actúa como inhibidor de la actividad de HATs y modulador de la expresión de miARNs, promoviendo la expresión de genes supresores de tumores e inhibiendo a los oncogenes¹⁰.

- b) *Resveratrol* presente en cacahuetes, moras, arándanos y, sobre todo en uvas y granadas, actúa también como inhibidor de DNMT.

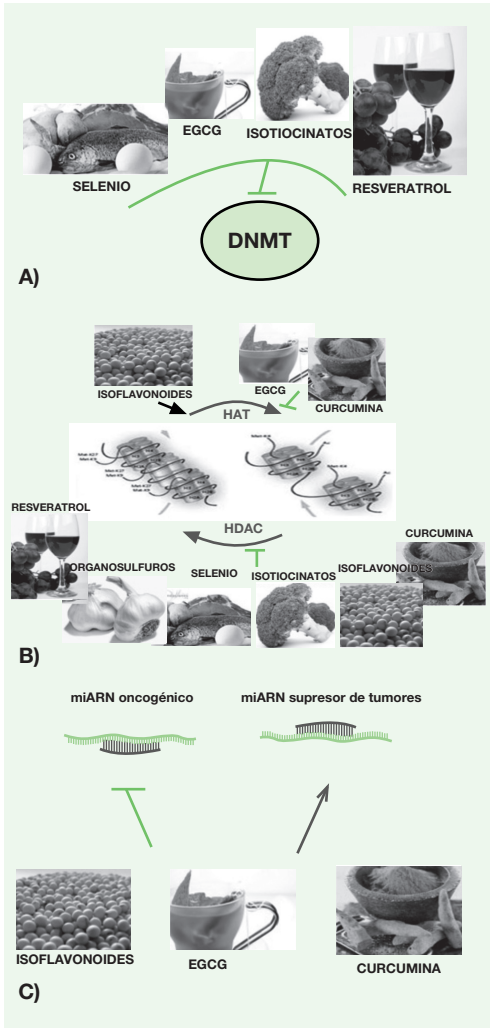


Figura 10. Efecto de diversos nutrientes sobre los mecanismos que modulan el epigenoma. Efecto activador o inhibidor de diversos nutrientes sobre la actividad de a) DNMT (ADN metiltransferasas); b) HAT (histonas acetiltransferasas) y HDAC (histonas desacetilasas) y c) micro ARN de interferencia (miARN) oncogénicos y supresores de tumores.

Aunque este efecto inhibitor es menos potente que el producido por EGCG, el resveratrol también actúa sobre HDAC impidiendo el silenciamiento génico de varios genes supresores de tumores¹⁰. El resveratrol es importante en la dieta mediterránea ya que suele consumirse con el vino tinto, una de las bebidas más representativas de esta dieta.

c) *Curcumina* es otro polifenol, originario de la planta *Curcuma longa* y usado como colorante en diversos alimentos como el curry. Aunque la biodisponibilidad de la curcumina en la alimentación es baja por tratarse de un compuesto insoluble en agua, su biodisponibilidad en las moras, soja y yema de huevo es más alta ya que contienen rubósidos y fosfatidilcolina que potencian su asimilación¹⁰.

Este polifenol ha sido tradicionalmente usado como agente terapéutico en las medicinas china e india por sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiangiogénicos y anticancerígenos. Los mecanismos moleculares de actuación de la curcumina aun no están claramente establecidos, pero se ha demostrado que presenta acciones sobre el epigenoma.

De hecho, la curcumina interacciona covalentemente con el sitio catalítico de DNMT1 bloqueando su actividad¹⁰, actuando como agente hipometilante del ADN. Sin embargo, parece ser que en lo que respecta a la acetilación de las histonas, la curcumina *in vitro* actúa como inhibidor tanto de HAT como de HDAC¹⁰. Aunque esto pueda parecer contradictorio, en la práctica podría resultar la situación ideal como tratamiento de enfermedades, ya que el efecto inhibitor puede ser gen o tejido específicos. Por un lado se inhibe HAT, con lo que, al no encontrarse grupos acetilo en los nucleosomas, la estructura de la cromatina queda más compacta y genes como protooncogenes o proinflamatorios podrían quedar silenciados.

Por otra parte, cuando HDAC queda inhibida, HAT incorpora grupos acetilo en las histonas de los nucleosomas, resultando regiones de cromatina más laxas que pueden contener genes beneficiosos para la salud como genes supresores de tumores. Estudios *in vivo* muestran que el tratamiento con curcumina provoca disminución general de grupos acetilos en histonas de células cerebrales, a la vez que altera el patrón de expresión de miARN en células hepáticas cancerosas¹⁰.

d) *Isoflavonoides* es otro grupo de polifenoles modificadores del epigenoma. El compuesto bioactivo más estudiado de la soja es la genisteína, isoflavonoide con acción

fitoestrogénica. Experimentalmente, se ha comprobado que la genisteína ejerce efectos inhibitorios en diversos tipos de cánceres. En concreto, existen investigaciones que muestran que en la próstata la genisteína inhibe DNMT y potencia la actividad de HAT alterando la metilación y el patrón de acetilación y, en consecuencia, la expresión de genes supresores de tumores específicos¹⁰. De hecho, se ha comprobado en mujeres premenopáusicas tratadas con isoflavonoides, una relación directa entre las concentraciones de genisteína en suero y la hipermetilación y silenciamiento de varios genes relacionados con cáncer de mama, mientras que otros genes quedan hipometilados¹⁰.

Otros compuestos que también actúan sobre el epigenoma tanto en la metilación del ADN como en las histonas son los siguientes:

- *Butirato*. Es uno de los nutrientes inhibidores de HDAC. El butirato está presente en la grasa de la leche y es producido por bacterias del tracto gastrointestinal mediante la fermentación de la fibra dietética y carbohidratos no digeribles.

Así, el consumo de alimentos ricos en fibra tales como cebada, avena, arroz integral, frutas y verduras, es una forma saludable de obtención de butirato en el organismo. Debido a la síntesis por la flora intestinal, las células del colon constituyen el principal lugar en el organismo de producción de butirato, y son numerosas las investigaciones sobre el efecto del butirato como agente anticancerígeno en cáncer colorrectal⁹.

- *Isotiocianatos*. Son comúnmente conocidos por sus propiedades antiproliferativas y proapoptóticas, por lo que pueden ser usados como sustancias anticancerígenas. Los isotiocianatos se encuentran mayoritariamente en el brócoli y otras coles. El isotiocianato mayoritario en estos alimentos es el sulforafano (SFN) y el alil-isotiocianato. Ambos inhiben la acción de HDAC, aumentando el grado de acetilación de histonas y promoviendo la expresión de genes supresores de tumores en líneas celulares cancerígenas¹⁰.

Además, el SFN es conocido por actuar como inhibidor de DNMT en células de cáncer de mama; no obstante, presenta acción diferencial promoviendo la metilación y represión del gen que codifica la telomerasa transcriptasa inversa (TERT)¹⁰, responsable del mantenimiento de los extremos teloméricos de los cromosomas, que tienden a acortarse tras cada división celular. En el 90% de los cánceres, esta proteína se encuentra sobreexpresada, permitiendo la proliferación excesiva de las células tumorales, por lo que el uso del SFN como agente terapéutico en cáncer está justificado.

A pesar de todos estos nuevos conocimientos sobre el papel epigenético de los nutrientes, hemos de ser cautos y, antes de utilizar estos componentes dietéticos para prevenir, paliar o tratar enfermedades, debemos asegurar que además de potenciar la expresión de genes beneficiosos o impedir la de factores perjudiciales, no se altera el patrón epigenético de otros genes o en otros tejidos. Para ello, se necesitan investigaciones más intensas que permitan descubrir los mecanismos moleculares por los que los nutrientes pueden actuar de manera diferencial sobre el epigenoma.

La dieta mediterránea en la epigenética

La dieta mediterránea ha sido definida por Ancel Keys como un modelo de alimentación útil para satisfacer los valores recomendados de energía y nutrientes en diferentes grupos de población, aporta placer y bienestar y constituye una parte importante de nuestra herencia cultural mundial.

Se caracteriza por presentar una abundancia de verduras y frutas, cereales como componente básico, aceite de oliva como grasa principal, productos lácteos en baja o moderada cantidad, cantidades limitadas de carnes animales, alta ingesta de pescado y vino en moderación y durante las comidas. Además, su relación protectora con ciertas enfermedades tales como el riesgo cardiovascular, el cáncer y más recientemente con la obesidad, está ampliamente demostrada.

Desde los nuevos conocimientos epigenéticos, podemos decir que no solo la composición

en ácidos grasos de la dieta, o el elevado contenido en fibra son los causantes de este efecto protector, sino que, además, la alta proporción de nutrientes con gran poder epigenético podría estar influyendo en el efecto beneficioso de la dieta mediterránea.

Tal como se ha descrito con anterioridad, las verduras presentan un alto contenido en ácido fólico, vitaminas y polifenoles que actúan sobre el epigenoma favoreciendo la formación de metionina y por tanto la disponibilidad de grupos metilo. Además, la elevada cantidad de fibra de la dieta mediterránea, en parte debido al consumo de legumbres, puede influir en una mayor producción de butirato, que favorece la expresión de genes por su poder de inhibición de las desacetilasas (HDAC) dando lugar a histonas con una estructura más laxa (eucromatina).

El ajo, característico de la dieta mediterránea española, es uno de los alimentos más completos en lo que se refiere a compuestos modificadores del epigenoma, ya que contiene diversas vitaminas del complejo B, fibra, aminoácidos libres, compuestos organosulfurados, selenio y proteínas.

Este alimento se ha usado tradicionalmente como preventivo para diversas enfermedades por sus supuestas acciones antibacterianas, antivirales y antiinflamatorias. Experimentalmente, se ha demostrado que puede inhibir la progresión del ciclo celular, inducir apoptosis, inhibir angiogénesis y modificar a las histonas por inhibir HDAC; constituyéndose por sus acciones como tratamiento anticancerígeno ideal.

De hecho, en lo que respecta al epigenoma, *in vivo* el ajo potencia la expresión del gen p21, que codifica un inhibidor de una quinasa necesaria para la progresión del ciclo celular². Por tanto, la acción anticancerígena del ajo se puede deber a su acción sobre el epigenoma.

Además, en la dieta mediterránea el aceite de oliva aporta ácidos grasos monoinsaturados, que se han asociado con cambios en la metilación del ADN. Por ejemplo en el caso del gen *CLOCK*, que interviene en la regulación de los ritmos circadianos del individuo y cuya alteración se ha asociado con la obesidad, la ingesta elevada del ácido graso monoinsaturado oleico se relaciona con una disminución del grado de metilación en ciertas islas CpG del gen.

El pescado, es otro elemento de la dieta mediterránea española, sus ácidos grasos polinsatura-

dos omega-3 (ω 3), también se han asociado con cambios epigenéticos. Estudios recientes han mostrado que los ácidos grasos de pescado, actúan protegiendo frente al cáncer de colon mediante la disminución de miARNs. Además, se ha demostrado que una dieta rica en ω -3 puede disminuir la expresión del gen *EZH2* y de su proteína, en células de cáncer de mama, a través del grado de metilación de las histonas. El gen *EZH2* se sobreexpresa en varios cánceres humanos incluyendo cáncer de mama. Además, la expresión aberrante de *EZH2* se ha asociado con la metástasis y mal pronóstico en pacientes con cáncer.

Otro compuesto rico en la dieta mediterránea es el resveratrol presente en el vino tinto. Ya hemos descrito anteriormente como el resveratrol es capaz de disminuir el grado de metilación del ADN mediante su acción inhibitoria de DNMT. Sin embargo, el efecto del vino sobre la epigenética puede ser contradictorio, ya que las bebidas alcohólicas son conocidas por sus efectos nocivos en la salud en general y también se asocian con modificaciones epigenéticas desfavorables produciendo, de manera general, hipermetilación en el ADN¹⁰. Es necesaria, por tanto, la elaboración de más estudios con el objeto de certificar la acción diferencial de los nutrientes en la expresión génica.

Ventanas epigenéticas: el embarazo y la senescencia

Aunque el patrón de metilación en el ADN se hereda en la mitosis, es decir, tras cada división celular, estas marcas epigenéticas son reversibles; pueden introducirse nuevos grupos metilo en residuos que no se encontraban modificados, al igual que existe la posibilidad de eliminarlos.

Del mismo modo, existen enzimas que introducen modificaciones en las histonas que componen los nucleosomas y proteínas que las eliminan. De hecho, durante toda nuestra existencia nos encontramos sujetos a cambios en la metilación del ADN y modificaciones en histonas, si bien existen ciertas etapas del desarrollo, denominadas ventanas epigenéticas, en las que los genes son más susceptibles de modificaciones epigenéticas.

El embarazo

El embarazo es una de las etapas más estudiadas y se ha comprobado que el *ambiente intra-*

terino es el que más influye en el epigenoma, constituyéndose, por tanto, como la principal ventana epigenética. Se piensa que tras la fertilización, se produce el borrado epigenético y es durante el desarrollo embrionario cuando se establece el nuevo patrón epigenético según la información heredada de los progenitores y las condiciones ambientales¹¹. Si bien es cierto que algunas marcas epigenéticas pueden heredarse en la meiosis, resistiendo este borrado.

Experimentos en animales

Experimento en ratones agouti

La acción de nutrientes de la dieta sobre el epigenoma durante el embarazo quedó de manifiesto en el estudio de Wolff y colaboradores realizado en ratones agouti. Estos ratones poseen la proteína agouti que compite con la hormona estimulante de melanocitos α (MSH α) en su unión al receptor. En la piel, la unión de la MSH α al receptor 1 de melanocortina (R1MC) da lugar a un pigmento negro (eumelanina) por lo que los ratones presentan el pelo de color negro. Sin embargo, en los ratones agouti, la proteína agouti compite con la MSH α , evitando su unión al receptor, por lo que se produce un nuevo pigmento amarillo rojizo llamado feomelanina dando lugar a pelo de color amarillo característico de estos ratones agouti.

Además, la proteína agouti también se encuentra en el hipotálamo, y allí cuando inhibe la unión de la MSH α sobre su receptor, los ratones pierden su capacidad saciante y comen sin hartura por lo que los ratones agouti se hacen obesos. En definitiva, estos ratones que presentan la proteína agouti son ratones de color amarillo y tienen obesidad.

En el estudio de Wolff, los investigadores separaron una población de ratones agouti en dos grupos: un grupo control fue alimentado con la dieta típica de laboratorio, resultando la descendencia como se esperaba: amarilla y obesa. Otro grupo estaba compuesto por ratonas preñadas a las que se les adicionó a la dieta vitaminas B₁₂ y B₉, y betaína y colina; suplementos que suelen tomar las mujeres embarazadas. Estos nutrientes alteran la actividad de DNMT por el incremento de su sustrato SAM y, en consecuencia, aumentan el grado de metilación del ADN en los embriones.

En estas condiciones, lo que sucede, pues, es que el gen agouti queda metilado y su expresión inhibida, por lo que sorprendentemente estos ratones agouti descendientes de ratonas con la dieta modificada nacen marrones y no amarillos y obesos como era de esperar¹² (Fig. 11).

Este estudio fue una revolución en ciencia ya que tal y como afirmaron los investigadores del trabajo: “Por vez primera, hemos demostrado de manera precisa el proceso de cómo el uso de los suplementos alimentarios en la madre puede alterar permanentemente la expresión de los genes en las crías sin alterar los genes mismos”. En otras palabras, cómo y lo que comemos tiene un impacto en generaciones venideras.

Con todo, cabe preguntarnos si estos suplementos nutricionales han provocado un aumento de la metilación de manera general o si existe especificidad por el gen agouti. Hay numerosos estudios que relacionan el consumo de ciertos nutrientes en determinadas etapas del desarrollo, con diferencias en la expresión de genes concretos y solo en algunos tejidos. La hipótesis es que las modificaciones epigenéticas dadas por la nutrición se producen en genes, regiones génicas y tejidos específicos, además dependen de la edad y el sexo del individuo.

Así, existen genes más o menos susceptibles a cambios debido a la dieta y esta susceptibilidad cambia a lo largo de la vida; por lo que la

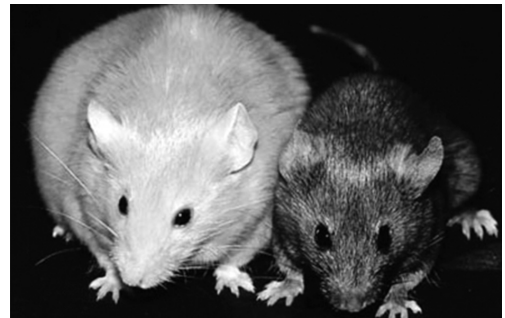


Figura 11. Ratones agouti con idéntico código genético con madres alimentadas con distintas dietas durante el embarazo. Ambos presentan proteína agouti, por lo que los ratones deberían ser amarillos e hiperfágicos y por tanto obesos. Sin embargo, con la adición a la dieta de la madre preñada de ácido fólico y algunas vitaminas del complejo B, y betaína y colina, se produce una hipermetilación del gen de la proteína agouti, y su expresión queda inhibida. El ratón por tanto es negro y normopeso.

ingesta de determinados tipos de nutrientes, consumidos en diferentes etapas del desarrollo, puede producir cambios epigenéticos que alteran la estructura de la cromatina y la expresión de genes de manera diferencial, lo que repercute en el fenotipo del individuo. El hecho de que la estructura de la cromatina esté estrechamente relacionada al tipo y cantidad de nutrientes consumidos, hace que la expresión génica pueda adaptarse a diversas condiciones ambientales, como un ambiente nutricional deficiente.

La senescencia

Con todo, los cambios epigenéticos no solo tienen lugar durante el desarrollo embrionario, sino que como ya se ha mencionado, nuestros genes son susceptibles a cambios durante todas las etapas de la vida. De hecho, la edad está relacionada con cambios en el patrón de metilación, que conlleva una progresiva reducción de la homeostasis y alteración en la expresión génica. De manera global, con el envejecimiento se produce hipometilación del ADN aunque hay genes específicos que, con la senescencia, cambian del estado de desmetilación a metilación, siendo silenciados.

Se piensa que la restricción calórica cancela los cambios en la metilación que acompañan al envejecimiento, pudiendo extender el tiempo de vida y retrasar el inicio de la senescencia. Estudios en ratones muestran que las dietas hipocalóricas aumentan la metilación del protooncogen *RAS* comparado con ratas que comen *ad libitum*; por lo que la restricción calórica podría favorecer respuestas anticancerígenas, mientras que la obesidad acelera los procesos de la edad y el riesgo de desarrollar tumores¹³.

Visto todo lo anterior, queda de manifiesto la necesidad de mantener una dieta variada que incluya alimentos frescos con compuestos bioactivos no solo para potenciar una vida más saludable y longeva en el propio individuo, si no para que este pueda transmitir a su descendencia un patrón epigenético adecuado al ambiente en que se desarrollará.

Epigenética, obesidad y síndrome metabólico

A lo largo de este capítulo hemos hecho referencia principalmente a los cambios epigenéti-

cos que se asocian con el cáncer, ya que es en esta enfermedad donde existen más estudios de investigación al respecto. Sin embargo, recientemente, están cobrando importancia los estudios de epigenética en la obesidad y el síndrome metabólico.

Y es que la etiología de la obesidad es multifactorial, e implica interacciones complejas entre la genética, el estado neuroendocrino, la programación fetal, y diversos factores ambientales poco saludables como el sedentarismo y los hábitos alimentarios inadecuados. Entre los diferentes mecanismos que causan la obesidad, la epigenética, en especial los cambios en la metilación del ADN y en la acetilación de histonas, ha surgido recientemente como un factor determinante e importante en la obesidad.

Además, distintas situaciones fisiopatológicas que acompañan normalmente a la obesidad son capaces de alterar los patrones de metilación del ADN. Este es el caso del aumento de la inflamación, el estrés oxidativo y la hipoxia que se produce en el tejido adiposo del individuo obeso. Por otro lado, el éxito del tratamiento de pérdida de peso en individuos obesos también se ha relacionado con un menor grado de metilación en algunos genes, como es el gen promotor del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- α*)¹⁴.

Los nuevos estudios, tanto epidemiológicos como en animales de experimentación, así como aquellos estudios de intervención en humanos que demuestran cambios epigenéticos con dietas de adelgazamiento, abren una nueva línea de investigación que puede revolucionar el estudio de la obesidad, ya que el conocimiento del patrón epigenético de un sujeto nos puede ayudar a: a) predecir el riesgo de padecer obesidad; b) puede ser un factor predictivo de la pérdida de peso en sujetos ya obesos; c) puede ser un instrumento para el diseño de una dieta personalizada efectiva; d) y por último cambios en dieta, y en conductas obesogénicas, nos pueden ayudar a modular la expresión de algunos genes implicados en la regulación del peso corporal.

Cambios epigenéticos en la obesidad

En general, en la obesidad, la hipermetilación de las islas CpG normalmente no metiladas se correlaciona con la represión transcripcional, y la presencia de islas CpG en las regiones promo-

toras, sugiere que la expresión del gen puede ser regulada, al menos en parte, a través de la metilación de CpG. Es por ello que el mapeo de patrones de metilación en las islas CpG se ha convertido en una herramienta importante para la comprensión de la obesidad.

Un profundo análisis de la abundancia de islas CpG en estos genes potencialmente obesogénicos ha revelado hasta 10 promotores, especialmente susceptibles a la regulación epigenética¹⁵. Entre estos genes hay algunos implicados en la adipogénesis, tales como factor de crecimiento de fibroblastos-2, o los receptores de estrógenos alfa, ya que presentan islas CpG en su promotor y podrían ser dianas epigenéticas en relación con la obesidad y el control de tejido adiposo.

Otros ejemplos son los genes supresores de la señalización de citoquinas 1 y 3 que participan en la regulación de la leptina. También los genes que participan en la homeostasis de energía, tal como la lipoproteína lipasa y aquellos de señalización de insulina, podrían ser objetivos potenciales para el estudio de la epigenética.

Indudablemente, otros genes que no contienen secuencias ricas en CpG en sus regiones promotoras también podrían estar implicados en los mecanismos que regulan el peso corporal como son el receptor de glucocorticoides (*GR*) y el factor de necrosis tumoral-alfa (*TNF- α*); ambos son ejemplo de genes que no presentan islas CpG notables, pero que tienen un papel importante en los cambios epigenéticos de la obesidad y de la pérdida de peso.

Estudios experimentales que demuestran la asociación obesidad-epigenética

En humanos

La hambruna holandesa

Se ha descrito que una dieta deficiente en energía y nutrientes en mujeres en las primeras semanas de embarazo altera el patrón epigenético del embrión en desarrollo. Esto sucede mediante la modificación de genes que intervienen en los procesos de secreción y resistencia a insulina o genes del sistema nervioso central con alteraciones epigenéticas incorrectas. Así, estos

niños de madres desnutridas, y que presentan bajo peso al nacer, en contraposición, desarrollan un metabolismo más eficiente en almacenar energía; presentan menores requerimientos energéticos para sobrevivir y, en consecuencia, desarrollan una tendencia a la obesidad en la etapa adulta¹⁶.

Esto se demostró al estudiar los hijos de madres que sufrieron durante el embarazo las hambrunas acontecidas en Holanda durante la Segunda Guerra Mundial. Estos chicos, 40 años después, presentan un mayor grado de obesidad que la de otros adultos de semejante edad pero cuyas madres presentaron una alimentación suficiente en energía durante el embarazo. En esta muestra poblacional, uno de los genes más estudiados es el *IGF2* (factor de crecimiento similar a insulina II), que sufre impronta materna, es decir, presenta una región sensible a metilación, y consecuentemente a represión transcripcional y si se pierde la metilación en el cromosoma materno se produce expresión bialélica. Se ha comprobado que la malnutrición durante las primeras etapas de embarazo se correlaciona con hipometilación de *IGF2*, debido a la deficiencia en nutrientes donantes de grupos metilo.

Destaca el hecho de que la nutrición deficiente en etapas más tardías del embarazo no se correlaciona con hipometilación; los genes son más susceptibles a cambios epigenéticos durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, período crucial para la formación del epigenoma¹⁷.

Aunque actualmente el hambre no es un problema común en los países desarrollados, a los fetos de la sociedad moderna les siguen llegando señales similares a las que detectaban los que padecieron desnutrición. Esto se debe al abuso de "comida basura" rica en calorías pero baja en nutrientes, que activa señales epigenéticas para preparar el metabolismo a un ambiente hostil donde los nutrientes esenciales son escasos.

En animales de experimentación

Estudios en animales de experimentación también corroboran estos datos, mostrando que diferentes tipos de dietas durante la vida intrauterina, la lactancia, o las primeras semanas de vida, pueden dar lugar a cambios epigenéticos promotores de obesidad.

Dietas ricas en energía

- Estudios con dietas hipergrasa llevados a cabo en ratas han mostrado que la dieta rica en grasa de los progenitores puede llevar a la obesidad a las crías y alterar en la descendencia las concentraciones plasmáticas de insulina y leptina y la expresión de los genes del metabolismo adiposo.
- Estudios con dietas hiperproteicas en ratas durante el embarazo dan lugar a cambios en la expresión de las DNMT, y en la metilación de genes implicados en la obesidad como son el *PPAR α* , y el receptor a glucocorticoides (*GR*).
- Estudios con dietas ricas en carbohidratos en ratas recién nacidas muestran que esta dieta induce una hiperinsulinemia que perdura durante la vida adulta, sin que sean necesarios más estímulos nutricionales, y además, esta impronta metabólica se transmite de las hembras a sus crías.
- Ratas adultas sometidas a dietas obesogénicas presentan una hipermetilación del gen de leptina. En ratones también adultos, este tipo de dietas afectan a la expresión y metilación del ADN produciendo esteatosis cuando son deficientes en grupos metilo. Además, durante el embarazo, la administración de dietas obesogénicas en ratones induce cambios en el metabolismo de las DNMT y en la metilación y expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico celular.

Dietas pobres en energía

En contra de lo esperado, este tipo de dietas pobres en energía también puede ser obesogénicas. Tal y como sucedía en las hambrunas de Holanda en humanos, en animales de experimentación la hiponutrición también se asocia con la obesidad en edades posteriores.

- Por ejemplo, en ratas sometidas a restricción calórica durante el embarazo, las crías macho, a las cinco semanas de nacimiento comienzan a ser hiperfágicas.
- Además, se ha visto que animales que tienen una alimentación escasa al comienzo de sus vidas, presentan una preferencia posterior por dietas hipergrasas.

EL SISTEMA CIRCADIANO, EPIGENÉTICA Y OBESIDAD

El sistema del reloj circadiano da lugar a una ritmicidad circadiana (de 24 h) en la expresión de genes en prácticamente todas las células, incluyendo los adipocitos, y parece ser que los mecanismos epigenéticos pueden participar en esta regulación.

Así, en un estudio realizado por nuestro grupo de investigación¹⁸ se estudió la influencia de la obesidad y el síndrome metabólico en la metilación del gen reloj *CLOCK*. Para ello, se estudiaron 60 mujeres en las que se incluían 20 de peso normal, 20 con sobrepeso y 20 obesas. Todas ellas siguieron un programa de pérdida de peso de 16 semanas de duración.

Nuestros resultados mostraron que el grado de metilación del ADN en diferentes islas CpG de los genes reloj *CLOCK*, *BMAL1* y *PER2* en leucocitos, variaba según el grado de obesidad, de tal manera que, en general, el grado de metilación de las islas CpG de los diferentes genes reloj aumentó con la obesidad. Además, el patrón de metilación de los tres genes mostró asociaciones significativas con los parámetros antropométricos tales como el índice de masa corporal (IMC), la adiposidad y el síndrome metabólico.

Además, el grado de metilación de las CpG 1 del *CLOCK* y CpG 2-3 y 25 del *PER2* se correlacionó con la magnitud de la pérdida de peso. Curiosamente, el porcentaje de metilación de CpGs 1 y 8 del gen *CLOCK* mostró una asociación con la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y polinsaturados.

Este estudio demuestra por primera vez una asociación entre el estado de metilación de sitios CpG localizadas en los genes del reloj con la obesidad, síndrome metabólico y la pérdida de peso. Por otra parte, el estado de metilación de los distintos sitios CpG en *CLOCK* y *PER2* podría ser utilizado como biomarcador de éxito de pérdida de peso.

Fue también muy interesante en este estudio la asociación entre conductas obesogénicas y el grado de metilación en la isla CpG 8 del gen *CLOCK*, de tal manera que aquellas mujeres que presentaron diferentes conductas obesogénicas, tales como picar con frecuencia, comer rápido, o comer cuando se está aburrido, presentaron un mayor grado de metilación del gen *CLOCK* (Tabla II).

TABLA II Conducta y metilación		
CLOCK CpG1 altamente metilado	Regresión logística	P-values
Picar con frecuencia	12 veces más	0,026
Comer rápido	3 veces más	0,08
Comer cuando se está aburrido	12 veces más	0,008
Comer de grandes paquetes	12 veces más	0,004

CpG: citosina próxima a guanina. Adaptado de Milagro F *et al.*¹⁸.

LA HERENCIA GENÉTICA PUEDE SER TRANSGENERACIONAL

Una de las dudas que se plantean en epigenética es si estos cambios epigenéticos pueden pasar de abuelos a nietos. Estudios clásicos muestran que condiciones nutricionales de los abuelos pueden tener consecuencias fenotípicas en los nietos. Estos efectos transgeneracionales no se han explicado por mutaciones genéticas, y podrían por tanto estar relacionados con la herencia epigenética, ya que las mutaciones epigenéticas son más frecuentes que las mutaciones en el ADN.

Diversos estudios han mostrado que un abuelo sobrealimentado antes de su pubertad puede transmitir un riesgo cuatro veces mayor de padecer diabetes tipo 2 a sus nietos. Además, actualmente hay datos que apoyan la hipótesis de que individuos con síndrome metabólico presentan una programación epigenética defectuosa durante su desarrollo fetal o posnatal, como consecuencia de una dieta materna inadecuada y que estos efectos pueden ser transgeneracionales. En el caso de la diabetes *mellitus* tipo 2, adquiere un papel relevante la metilación del ADN, ya que parece regular la expresión de los genes necesarios para el mantenimiento de concentraciones de glucosa adecuadas en sangre.

Además, estudios en animales de experimentación también muestran que existe herencia epigenética transgeneracional. Es el caso de los estudios de Burdge *et al.* sobre deficiencia proteica en la dieta de ratas preñadas (generación f_0). La descendencia directa (generación f_1) de las ratas con restricción proteica y la descendencia de estas (generación f_2), mostraron hipometilación en los promotores de los genes *PPAR α* (receptor activador de proliferación de peroxisomas) y *GR*

(receptor de glucocorticoides) en el hígado, resultando en resistencia a insulina y elevada presión sanguínea.

Con este estudio, por un lado vemos que el déficit proteico actúa de manera más específica en el hígado y sobre dos genes concretos, además observamos que aunque la generación f_1 (descendencia de las ratas sometidas a restricción proteica) tuvo una alimentación normal durante el embarazo, sus descendientes (generación f_2) también poseían hipometilación en ambos genes.

La hipótesis es que la hipometilación de los promotores se produjo durante la embriogénesis de la generación f_1 , debido a las señales de déficit proteico recibidas en el útero, y se ha mantenido durante la gametogénesis, resistiendo la desmetilación tras la fertilización y la remetilación durante el desarrollo embrionario. Por tanto, la hipometilación no solo afecta al hígado, sino también a las células germinales. Por otro lado, puesto que solo las hembras, pero no los machos con los que se aparearon, habían sido expuestas a restricción nutricional durante el embarazo, se cree que la transmisión de estos genes debe haber ocurrido a través del genoma femenino¹¹.

Otros estudios semejantes en ratas muestran que la alimentación materna con una dieta rica en metionina produce cambios epigenéticos transmisibles a la siguiente generación, lo que indica que la herencia epigenética inducida por la dieta es posible. Además, estudios en ratones machos sometidos a dieta rica en grasas e hipercalórica muestran que cuando se aparean con ratas que ingieren una dieta normal de laboratorio, los descendientes tienen trastornos pancreáticos y tendencia a desarrollar diabetes. Sin embargo, esto no ocurre si el macho se alimenta con dieta saludable. Este experimento afirma que no sólo la secuencia génica se transmite;

marcas epigenéticas producidas por nutrición deficiente en el genoma del macho son heredadas en la descendencia. Con todo, el nuevo patrón epigenético diferencial del embrión de silenciamiento/expresión de genes es esencial para el proceso de diferenciación celular. Por tanto, el ambiente intrauterino se convierte así en una señal clave para el futuro epigenoma de la descendencia.

ABREVIATURAS

DNMT: ADN-metiltransferasas
 HDAC: histona desacetilasa
 ADN: ácido desoxirribonucleico
 ARN: ácido ribonucleico
 ARNm: ARN mensajero
 5mC: 5-metilcitosina
 CpG: citosina unida a una guanina por un grupo fosfato
 K: lisina
 R: arginina
 HMT: metiltransferasa de histonas
 HDM: desmetilasa de histonas
 HAT: acetil transferasa
 HAC: acetilasa de histonas
 ATP: adenosin trifosfato
 TGS: silenciamiento génico transcripcional
 PTGS: silenciamiento génico postranscripcional
 ncRNA: ARN no codificante
 miARN: micro ARN de interferencia
 siARN: ARN pequeño de interferencia
 snoARN: ARN pequeño nucleolar
 RISC: complejo de silenciamiento inducido por ARN
 SAM: S-adenosil metionina
 metil-THF: metiltetrahidrofolato
 MS: metionina sintasa
 SNP: polimorfismo de nucleótido simple
 EGCG: galato-3-epigallocatequina
 SFN: sulforafano
 TERT: telomerasa transcriptasa inversa
 MSH α : hormona estimulante de melanocitos alfa
 R1MC: receptor 1 de melanocortina
 TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
 GR: receptor de glucocorticoides
 IGF2: factor de crecimiento similar a insulina II
 IMC: índice de masa corporal
 PPAR α : receptor activador de proliferación de peroxisomas

BIBLIOGRAFÍA

- Kucharski R, Maleszka J, Foret S, Maleszka R. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science*. 2008;319(5871):1827-30.
- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:6-21.
- Bird AP, Taggart MH, Nicholls RD, Higgs DR. None-methylated CpG-rich islands at the human α globin locus: implications for evolution of the α globin pseudogene. *EMBO J*. 1987;6:999-1004.
- Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature (London)* 2000;403:41-5.
- Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev*. 2001;15:2343-60.
- van Holde K, Yager T. Models for chromatin remodeling: a critical comparison. *Biochem. Cell Biol*. 2003;81(3):169-72.
- Choi Y, Gehring M, Johnson L, Hannon M, Harada JJ, Goldberg RB, *et al*. DEMETER, a DNA glycosylase domain protein, is required for endosperm gene imprinting and seed viability in arabidopsis. *Cell*. 2002;110(1):33-42.
- Rahman M, Ali I, Husnain T, Riazzudin S. RNA interference: The study of gene silencing on plants and humans. *Biotechnology Advances*. 2008;26:202-9.
- Ho E, Beaver LM, Williams DE and Dashwood RH. Dietary factor and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Ad Nutr*. 2011;2:497-510.
- Hardy TM and Tollesfólb TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011;3(4):503-18.
- Burdge GC, Jefferies SJ, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA and Lillycrop KA. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr*. 2007;97(3):435-9.
- Wolff GL, Kodell RL, Moore SR and Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in *Ayvy/* mice. *FASEB J*. 1998;12(11):949-57.
- Ribaric S. Diet and aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1-20.
- Campión J, Milagro FI, Goyenechea E, Martínez JA. TNF- α promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1293-7.
- Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev*. 2009;10(4):383-92.
- Hales CN y Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20.
- Kirkbride JB, Susser E, Kundakovic M, Kresovich JK, Smith GD and Relton CL. Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: can we test causal effects? *Epigenomics*. 2012;4(3):303-15.
- Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, Martínez JA, Ordovás JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int*. 2012;29(9):1180-94.

La nutrición en el futuro. ¿Existen cambios en el enfoque de la nutrición clínica?

12

ÁLVAREZ HERNÁNDEZ, J

*Profesora Asociada de la Universidad de Alcalá. Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid*

Correspondencia: julia.alvarez@movistar.es

Conceptos clave

- ✓ La nutrición clínica es una disciplina joven que ha desarrollado un cuerpo de doctrina y participa en los fines de la medicina moderna.
- ✓ La nanotecnología ha desvelado un amplio campo de actuación en la nutrición, nutrigenómica, nutrigenética, nutriepigenética, metabolómica y proteómica forman parte de la medicina predictiva.
- ✓ El conocimiento humano, esencia de las ciencias, es actualmente el resorte de la excelencia económica. Debemos aprovechar la innovación que ofrecen las nuevas técnicas de la información y comunicación para difundir el conocimiento también en nutrición (entorno 2.0 y 3.0).
- ✓ Se necesita un mayor desarrollo de la nutrición basada en la evidencia que permita reducir la variabilidad en la práctica clínica.
- ✓ El futuro operativo asistencial pasa por la organización de recursos en torno al proceso. La atención nutricional es transversal, y la gestión por proceso es el instrumento con que se analizan los diversos componentes que intervienen en la prestación sanitaria. El desarrollo del proceso nutricional permite integrar actores y acciones en todos los niveles asistenciales.
- ✓ En los últimos años hay una mayor concienciación entre los profesionales, la opinión pública, la clase política y los gobernantes de cada estado miembro de la Comunidad Económica Europea para el desarrollo de estrategias de salud en el campo de la desnutrición y la obesidad que esperamos den sus frutos en poco tiempo.

NUTRICIÓN CLÍNICA, UNA DISCIPLINA JOVEN INTEGRADA EN UN QUEHACER ANCESTRAL

Los cambios sociodemográficos y los grandes avances tecnológicos, eclosionados en la segunda mitad del siglo XX y en progresión en la actualidad, han definido un modelo de medicina moderna del que la nutrición clínica (NC) forma parte.

Hace 20 años ya, que el prestigioso centro de investigación bioética, The Hastings Center, de Nueva York, convocó a un equipo de estudiosos internacionales con el objetivo de emprender un ambicioso estudio sobre los fines de la medicina.

La hipótesis de trabajo que motivaba el encuentro era poco discutible: el progreso de la ciencia médica y de la biotecnología y el aumento de las necesidades humanas, unido a la escasez de recursos para satisfacerlas, habían producido un cambio radical, que obligaba a pensar de nuevo si entendemos la medicina en sus justos términos.

Así, las reflexiones de estos expertos expresaron que, a finales del siglo XX, los fines de la medicina debían ser algo más que la curación de la enfermedad y el alargamiento de la vida. Indicando que en el presente y futuro inmediato, se debería poner un especial énfasis en aspectos como la prevención de las enfermedades, la pa-

liación del dolor y el sufrimiento, para que se situaran al mismo nivel el curar y el cuidar, y se advertía contra la tentación de prolongar la vida indebidamente¹.

Paralelamente al análisis de los fines de la medicina reflexionaron sobre aspectos esenciales del uso incorrecto del conocimiento científico y médico y de lo que se consideraron fines erróneos de la medicina (Tablas I y II).

Los fines de la medicina son tan ricos como diversos, en su mayoría buenos, pero en ocasiones pueden llegar a ser perversos. La medicina puede emplearse para salvar vidas y para torturar prisioneros, puede aliviar el dolor y asistir en la pena de muerte y tiene capacidad para interrumpir embarazos a la vez que optimiza tratamientos para la infertilidad. En el documento del Hasting Center se clasifican los posibles usos incorrectos de la medicina en cuatro categorías: los que son inaceptables bajo cualquier circunstancia; los que se sitúan fuera del ámbito de los fines tradicionales de la medicina, pero están al servicio de fines sociales e individuales moralmente aceptables; los que pueden ser aceptables en determinadas circunstancias y sometidos a unos procedimientos claros y unas garantías definidas, y aquellos que, sin ser claramente incorrectos, plantean problemas de tal gravedad que solo podrían justificarse apelando a razones sociales de gran peso.

La NC es una disciplina joven, que ha desarrollado un cuerpo de doctrina y que, *de facto*, participa de los fines de la medicina moderna así entendidos, con especial implicación en el objetivo primordial que sitúa al mismo nivel el tratar y el cuidar a los individuos. Los aspectos preventivos y curativos de la alimentación natural y artificial han sido bien documentados históricamente en la literatura científica, sin olvidar

TABLA I Los fines de la medicina

- La prevención de enfermedades y lesiones y la promoción y la conservación de la salud
- El alivio del dolor y el sufrimiento causados por males
- La atención y curación de los enfermos y los cuidados a los incurables
- La evitación de la muerte prematura y la búsqueda de una muerte tranquila

TABLA II

Los fines erróneos de la medicina y el uso incorrecto del conocimiento médico

- El uso incorrecto de las técnicas y el conocimiento médicos
- El empleo de información sobre salud pública para justificar la coerción antidemocrática de grandes grupos de personas para que cambien sus comportamientos “insanos”
- La medicina no puede consistir en el bienestar absoluto del individuo, más allá de su buen estado de salud
- Tampoco corresponde a la medicina definir lo que es el bien general para la sociedad

que no en pocas ocasiones forman parte de los cuidados básicos del paciente.

En este sentido, es relevante destacar el papel de la NC con el objetivo de modular el impacto que tiene en la población lo que se ha dado en llamar “transición epidemiológica” que tiene lugar en los países desarrollados y se extiende cada vez más a otras regiones del mundo. Este término responde a una realidad que ha supuesto ser conscientes de cómo las enfermedades de una mala alimentación han sustituido a las enfermedades infecciosas como primera causa de mortalidad². Las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, el cáncer o la diabetes son responsables de 35 millones de muertes anuales en el mundo. En Europa, el 70% de todos los individuos que fallecen lo hacen como consecuencia de estas enfermedades crónicas no infecciosas, que suponen una elevada carga socioeconómica para los estados. Solo las enfermedades cardiovasculares cuestan a la economía europea 192.000 millones de Euros. Se estima que esta cantidad aumentará globalmente en un 22% para el año 2030³. Promover cambios sociales para que la población haga una alimentación equilibrada, con un mayor consumo de frutas y verduras y corrigiendo hábitos erróneos y aumentar la actividad física, son claves para luchar contra las enfermedades mortales del mundo actual.

La malnutrición y la cronicidad son las grandes protagonistas de nuestros días. En una cara de la moneda, el exceso donde podríamos situar las enfermedades a las que anteriormente hemos aludido (obesidad, diabetes, enfermedad

cardiovascular y cáncer) En el otro lado de la moneda, encontramos otro problema nutricional de gran calado, la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE)⁴. Este, ha sido identificado como un problema oculto, con el que los profesionales sanitarios nos tenemos que enfrentar, día a día, al atender a los pacientes en todos los niveles asistenciales (atención primaria, hospitalaria y residencias geriátricas), tanto en población adulta como infantil. Un problema que nuestros responsables sanitarios en ocasiones niegan, por ignorancia y falta de sensibilidad al tema, al pensar que la desnutrición solo la encontramos en el cuerno de África. Y un problema que lastra nuestros sistemas sanitarios porque, no identificar a los pacientes desnutridos y no tratarlos adecuadamente, han convertido a la desnutrición en una gran bolsa de ineficiencia del sistema.

La nutrición, por tanto, se erige como una ciencia relativamente moderna que, tras un tiempo nada despreciable de ignorancia de los temas relacionados con la misma, cada vez más la comunidad científica toma conciencia de su poder como arma preventiva y curativa para muchas enfermedades.

Llevamos unos párrafos aludiendo a la NC pero ¿qué entendemos por nutrición clínica? Se acostumbra a definir la nutrición como la ciencia que estudia los alimentos y su relación con la salud. Tiene por tanto límites bien definidos, pero alcanza sus objetivos con conceptos y métodos propios de otras muchas ciencias biológicas que pueden ser aplicadas al estudio de problemas relacionados con la nutrición, tales como bioquímica, genética, fisiología, endocrinología etc. La NC no es más que la aplicación de la ciencia de la nutrición a la práctica de la medicina⁵.

El diccionario *LID Metabolismo y Nutrición* la define como “*Conjunto de conocimientos nutricionales aplicados a los estados de salud o de enfermedad del paciente, empleados para modificar los aportes, de manera que produzcan un beneficio en su situación clínica*”⁶.

La NC aborda aspectos relacionados con la alimentación natural y artificial (enteral y parenteral). Hoy podemos considerarla como una especialidad agente-específica, igual que la genética o la farmacología, y como ellas, con interacciones órgano-específicas (digestivo, cardio-

logía, nefrología, etc.), sin olvidar su interacción con la edad o las situaciones fisiológicas -específicas, siendo relevantes sus singularidades en pediatría y geriatría, o durante el embarazo y la lactancia. A lo largo del capítulo profundizaremos en algunos de estos aspectos.

La realidad es que la aplicación médica de la nutrición cuenta con una historia dilatada a lo largo de la evolución del hombre, tanto en el ámbito de la prevención como en lo que se ha dado en llamar la terapéutica nutricional.

La innovación tecnológica ha sido y es un pilar básico para el desarrollo de esta disciplina. La nutrición participa de cambios relevantes que vienen de la mano de la llamada medicina personalizada y predictiva⁷.

No podemos olvidar que en nuestra realidad actual las decisiones sobre determinados tratamientos se toman en base a la evidencia generada en estudios y ensayos clínicos, que comparan dos acciones en un determinado número de pacientes. De la respuesta media a un determinado procedimiento se concluye la eficacia del mismo y, a partir de ahí, se introduce para todos los pacientes de forma uniforme. Esto se hace sin tener en consideración que, aunque la media de la respuesta fue positiva, en el mismo ensayo hubo unos pacientes que respondieron satisfactoriamente y otros no. De tal manera que damos tratamiento a muchas personas que no van a responder adecuadamente al mismo y que incluso pueden experimentar efectos adversos sin que simultáneamente gocen de su beneficio. Pues bien, la medicina predictiva trata de solventar este problema, buscando los determinantes genéticos o marcadores biológicos que puedan predecir la respuesta de un individuo a un determinado tratamiento. Con ello, se pretende evitar medicaciones innecesarias y sus consecuencias por falta de efectividad en un determinado paciente, con el consiguiente beneficio terapéutico y también de evitación de costes. Esta medicina personalizada, nos permite conocer qué pacientes van a poder padecer una determinada patología (base genética, historia familiar, hábitos de vida etc.) y cuál será la evolución al enfermar de cada paciente en concreto, lo que nos podría permitir diseñar estrategias de prevención y tratamiento muy precoces, que mejoren su pronóstico⁸.

Por otro lado, no podemos olvidar la innovación tecnológica que se ha venido sucediendo

en la segunda mitad del siglo XX en torno al cultivo y procesado de los alimentos, o a las diferentes técnicas de nutrición artificial como procedimientos menos invasivos de accesos digestivos (ejemplo: gastrostomía percutánea endoscópica y radiológica), innovación de materiales para catéteres endovenosos o sondas, diseños de fórmulas químicamente definidas para su utilización vía digestiva o la definición de nuevos nutrientes para uso parenteral, y un largo etcétera que ha contribuido al progreso de esta especialidad.

Junto a la nueva tecnología científica, hay que recordar que las nuevas tecnologías de la comunicación se han erigido como otro pilar fundamental. Nos han permitido establecer redes de profesionales en el ámbito de la investigación básica y clínica y de la formación en nutrición, y algo muy importante, conectar con los ciudadanos para informar y formar, como tareas esenciales en la prevención y tratamiento de enfermedades, ampliando geométricamente el número de receptores de la información. El desarrollo de herramientas de telemedicina cambia el escenario de contacto médico-paciente, permitiendo una atención ágil y segura, especialmente en pacientes que padecen enfermedades crónicas y que, por tanto, precisan tratamientos crónicos (ejemplo: pacientes que precisan para su supervivencia nutrición enteral o parenteral domiciliaria); y, en contra de lo pudiera parecer, bien utilizadas, refuerzan la relación médico-paciente.

Por último, los nuevos modelos de gestión de los centros sanitarios han permitido desarrollar modelos de atención sanitaria con el objetivo de optimizar recursos y mejorar la calidad asistencial. Esta filosofía compartida en NC ha permitido la consolidación de organizaciones asistenciales más eficientes y de calidad como los modelos de unidades de nutrición clínica y dietética.

El importante desarrollo en los últimos años de la nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria también es un buen ejemplo de cómo mejorar la calidad de vida de los pacientes y del propio sistema sanitario⁹⁻¹¹. Este sistema de gestión de la asistencia nutricional, con la aplicación de nutrición enteral y/o parenteral domiciliaria, ha demostrado ser eficaz y eficiente, evitando ingresos hospitalarios innecesarios, adecuando tratamientos capaces de cubrir las necesidades de cada enfermo de forma indivi-

dualizada y acercando al paciente y a su familia a una situación más confortable.

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

El estudio de la alimentación en la evolución humana nos ayuda a conocer nuestra especie y el devenir de los acontecimientos de la evolución del hombre en el ámbito biológico, social y moral. El Prof. J. L. Arsuaga en su libro *Los Aborígenes*, sostiene la teoría de que la expansión del cerebro en la evolución humana se hizo a costa de la reducción del sistema digestivo, ya que ambos sistemas (nervioso y digestivo) compiten por los recursos energéticos. Para ello fue necesario que las fibras vegetales, de difícil asimilación, dieran paso a la carne y las grasas vegetales¹².

En la historia natural de la alimentación humana hay dos momentos claves. El primero fue la incorporación, en cantidad importante, de productos de origen animal a la dieta. Fue hace dos millones y medio de años cuando los *Australopithecus* tuvieron sus primeros contactos con la carne y empezaron a desarrollar la tecnología de la piedra. Pusieron entonces en marcha el mecanismo de retroalimentación que nos transporta hasta la actualidad. Es en este preciso momento cuando se inicia la verdadera evolución tecnológica, si se puede llamar así, a la vez que progresa la encefalización de los homínidos, proceso que comenzó de una manera sencilla tras su primer contacto con la muerte de otros animales y la explotación de los recursos de dichos animales como carroñeros. Y el segundo, un hecho más reciente acaecido hace unos diez mil años, que representa la verdadera revolución económica porque pasó de extraer el alimento de la naturaleza a producirlo directamente por medio de la agricultura y de la ganadería. Es lo que se conoce como revolución neolítica, y nosotros somos sus hijos¹³.

Al igual que el desarrollo de la ganadería y la agricultura supusieron una revolución integral de la especie, afectando de forma determinante sus ámbitos tecnológicos, culturales, sociológicos y biológicos, el desarrollo tecnológico, en los ámbitos científico y de comunicación en lo relativo a la alimentación natural y a las técnicas de nutrición artificial, se constituyen como últimos responsables de la revolución social, cultu-

ral y biológica que sufre la especie humana del siglo XXI. No en vano, los alimentos funcionales, orgánicos, biológicos, ecológicos y transgénicos constituyen un abanico de posibilidades en la innovación tecnológica de la alimentación natural, con especiales repercusiones sociales, culturales y políticas.

Una de las características claves en esta revolución se debe a que los avances conseguidos en los ámbitos anteriormente referidos son producto de proyectos multidisciplinarios y multiprofesionales. En la mayoría han colaborado profesionales del área biosanitaria como biólogos, médicos, farmacéuticos, dietistas, y de otras áreas de la ciencia como la ingeniería, la física o la química así como la bioinformática sin olvidar el entorno de la sociología. En cualquier caso, constituyen un abanico de interacciones que enriquece de forma comprometida la ciencia médica en general y la nutrición clínica en particular. El fruto de estas interacciones se concreta en la "nanomedicina", que no es otra cosa que la aplicación de los conocimientos de la nanotecnología en las ciencias y los procedimientos médicos.

La inclusión de nanopartículas permitirá controlar desde la composición del suelo, pasando por la calidad y cantidad de agua, hasta la productividad de las cosechas controlando el uso y la cantidad de pesticidas a utilizar disponiendo pequeñas partículas directamente en la planta. En relación con los alimentos, es posible controlar su maduración o modificar su composición con esta nueva tecnología, así como desarrollar recubrimientos comestibles, a base de polisacáridos, proteínas y lípidos para extender la vida útil del alimento en cuestión¹⁴.

La nanotecnología tiene un importante desarrollo en el campo de los envases de alimentos apostando por el "envase inteligente" entre los que destacan los indicadores de tiempo y temperatura. En el envasado activo, el objetivo es integrar mecanismos que controlen la calidad y seguridad del producto que contiene. Reguladores de la humedad, absorbentes de oxígeno, envases antimicrobianos, etc. Los envases inteligentes que se están investigando estarán marcados con sistemas específicos que reaccionan por ejemplo, con cambios de color, ante cambios de temperatura producidos en el interior del envase. Actuarían como marcadores de la concentración de gas

o el nivel de degradación del producto. En el momento actual se han creado grandes expectativas en la innovación y desarrollo de este gran campo tecnológico, estamos seguros que podremos ser testigos de las mismas en un breve plazo de tiempo¹⁵.

La nutrición ha pasado por etapas claramente definidas de investigación e innovación tecnológica. Desde la contribución de los clásicos a las etapas de la medicina química, biológica y experimental o la de la era de las vitaminas y los minerales, pasando por la etapa metabólica hasta nuestros días en el que la nutrigenómica es la estrella.

Nutrigenómica, nutrigenética, nutriepigenética, metabolómica y proteómica forman parte de esa medicina predictiva y personalizada a la que antes hacíamos referencia. Es posible plantear en un futuro cercano que podamos diseñar pautas alimentarias personalizadas de acuerdo con nuestra carga genética. Es imaginable el potencial en salud pública de estas nuevas disciplinas. Con la nutrigenómica no solo se puede predecir el riesgo de padecer tal o cual enfermedad con componente genético desde el nacimiento (o incluso antes), sino que además podrían ponerse en marcha medidas preventivas, personalizadas para el genoma del individuo. De esta manera, se facilitaría el compromiso del individuo, al entender que el planteamiento terapéutico se ha diseñado de forma individualizada, solo para él, teniendo en consideración su genoma.

El concepto de la nutrigenómica es relativamente reciente y, en esencia, se refiere a todo aquello relacionado con la expresión de los genes, su variabilidad entre individuos y la influencia que los nutrientes o compuestos de alimentos tienen sobre el grado de expresión de esos genes, y, por tanto, sobre la aparición o prevención de enfermedades. En definitiva, es la ciencia que explica los mecanismos moleculares por los que los componentes de los alimentos, tanto nutrientes como otros compuestos químicos no nutrientes, afectan a la salud de los individuos a través de la alteración de la estructura y expresión de sus genes¹⁶.

El estudio del genoma humano también está contribuyendo a determinar cuál es el efecto de la dieta sobre nuestros genes y por qué las personas responden de forma diferente a los diversos nutrientes y dietas. Por otra parte, esto servirá

para producir alimentos con efectos nutricionales específicos, destinados a satisfacer las necesidades particulares de un individuo. Dichos alimentos, con componentes biológicamente activos, que ofrecerían la posibilidad de mejorar la salud o reducir el riesgo de enfermedad, podrían contribuir a “neutralizar” los efectos de ciertos genes o, incluso, retrasar algunas enfermedades o problemas de salud crónicos¹⁷.

También merecen especial mención las innovaciones en el campo de la alimentación en la infancia. Algunas industrias alimentarias apuestan por mejorar la oferta de alimentos infantiles, así como el diseño de las leches infantiles, cada vez más parecidas a las de las madres, mejorando de forma determinante la salud de la población infantil y contribuyendo a reducir las cifras de mortalidad.

No podemos dejar de mencionar la especial revolución que ha supuesto en la última década la atención al estudio del ecosistema intestinal o mejor dicho de los ecosistemas intestinales, por el interés en el control bioecológico y nutricional de las enfermedades agudas y crónicas.

El término microflora o microbiota intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal de cada individuo. Los instrumentos de la biología molecular desarrollados recientemente sugieren que todavía se ha de describir una parte sustancial de las comunidades bacterianas del intestino humano. No obstante, están bien documentados la relevancia y el impacto de las bacterias residentes en la fisiología y la patología del huésped. A sus principales funciones ya reconocidas, como son la recuperación de energía y nutrientes y protección del huésped frente a la invasión por microorganismos extraños, se debe unir la evidencia científica que implica a la microbiota intestinal en determinados procesos como el fallo multiorgánico, el cáncer de colon y la enfermedad inflamatoria¹⁸. El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos tales como antioxidantes, emulsiones lipídicas antiinflamatorias de ácidos grasos omega-3, fibras bioactivas, bacterias del ácido láctico (LAB) etc., aparece como una nueva herramienta para el tratamiento de la enfermedad. Los efectos de los antioxidantes y de las emulsiones lipídicas de ácidos grasos omega-3 aún están ampliamente inexplorados, pero se conocen efectos moduladores sobre los neutrófilos y la morbilidad. Es

muy significativo que estos compuestos se estén utilizando en el tratamiento del paciente crítico y quirúrgico. Algunas fibras bioactivas y algunas bacterias probióticas han demostrado una extraordinaria eficacia para restaurar y mantener la inmunidad y prevenir las complicaciones. Las LAB han demostrado su capacidad para reducir o eliminar microorganismos potencialmente patógenos, así como varias toxinas, mutágenos y carcinógenos; también promueven la apoptosis, sintetizan y liberan numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento, compuestos implicados en la coagulación y otros compuestos bioactivos y modulan los mecanismos de defensa inmunológica innata y adaptativa. Estudios más recientes sugieren que las LAB promueven y mantienen la motilidad gastrointestinal y previene la parálisis y el íleo posoperatorio, y tienen la capacidad de inhibir la inflamación. Se necesitan más estudios para determinar los mecanismos moleculares por los cuales los prebióticos, probióticos y simbióticos influyen en la recuperación de los pacientes en una amplia variedad de enfermedades agudas y crónicas¹⁹.

Por otro lado, es obligado reconocer también las aportaciones de la industria farmacéutica y de productos biosanitarios en el progreso de la NC. Estas empresas, que desarrollan su área de investigación e innovación y de negocio en la nutrición artificial, han sido unas de las grandes contribuyentes al progreso para intentar desterrar la desnutrición relacionada con la enfermedad. Concepto recientemente acuñado, al que nos hemos referido con anterioridad en este texto y que intenta sustituir a los clásicos de desnutrición y desnutrición hospitalaria.

La alimentación artificial ha protagonizado una expansión sin precedentes en las últimas cinco décadas. Los prolegómenos de la nutrición parenteral los encontramos algún tiempo después del descubrimiento de la circulación de la sangre por Harvey en el siglo XVII, intentando hacer infusiones venosas en animales de experimentación utilizando un cañón de plumas de pájaros, y las primeras infusiones de agua y sal en casos de deshidratación extrema se administraron a comienzos del siglo XIX. El origen de la nutrición enteral (NE) los historiadores la sitúan hace unos 3.500 años, cuando los egipcios administraban nutrientes a través de sondas rectales. Enemas con vino, suero lácteo y caldos de

cereales germinados (trigo y cebada), eran administrados, probablemente a presión, por vía rectal según se describen en los papiros, a través de una especie de jeringa constituida por una pipeta atada a una vejiga. Otras civilizaciones como la griega, mantuvieron estas prácticas en algunas ocasiones con finalidad nutricional y en otras ocasiones con finalidad reguladora del tránsito intestinal, como laxante²⁰.

Posteriormente, en 1878, Brown Sécqard publica en *Lancet* una carta comunicando el uso de una mezcla alimentaria formada por 2/3 de libra de carne de buey y 2/5 de libra de páncreas de cerdo molido, como método transitorio de alimentación en pacientes con problemas de disfagia. Los tubos utilizados para esta administración tenían diámetros variables y eran de caucho con embudos pequeños y tubos de cristal²¹.

Parece que la vía rectal fue utilizada también durante la Segunda Guerra Mundial para administrar agua, sueros salinos, glucosados, aminoácidos en solución isotónica y algunos medicamentos. Pero probablemente el caso documentado más difundido y que más impactó por su repercusión histórica fue el de James Garfield (presidente de los Estados Unidos de América). En 1881, tras un intento de asesinato, durante 79 días antes de su muerte, se mantuvo alimentado, cada cuatro horas por vía rectal, con enemas de peptonas de carne de buey, sangre desfibrinada y whisky. A pesar del uso de la "alimentación rectal" los investigadores y clínicos, a lo largo de la historia, han buscado mejorar un acceso digestivo más fisiológico, eficaz y seguro²².

Así, en 1617, se comenzaron a utilizar tubos de plata que se colocaban por vía nasofaríngea para alimentar a niños con tétanos. Estos tubos rígidos fueron posteriormente sustituidos por tubos flexibles de piel elaborados por Von Helmont. Un siglo más tarde, John Hunter alimentó a un paciente con disfagia por parálisis de los músculos deglutorios, utilizando un tubo de hueso de ballena cubierto de piel de anguila y conectado a una especie de vejiga, que actuaba como una bomba de infusión. Mediante este mecanismo, fue capaz de administrar con éxito al paciente mermeladas, confituras, huevos crudos, leche y vino así como la medicación que consideraba oportuno. Esta medida permitió reafirmar esta técnica de alimentación nasogástrica como segura y eficaz. Pero fue en 1910

cuando Einhorn realiza la nueva técnica de alimentación, al criticar abiertamente el uso de los enemas alimentarios e introducir un gran avance en la alimentación enteral. Diseñó una sonda fina que en su extremo distal contenía una pequeña pieza metálica de 10-12 g, de manera que por gravedad permitía avanzar la sonda a lo largo del tubo digestivo traspasando el píloro. Realmente el uso de sondas y el desarrollo de las bombas de infusión tuvo su momento álgido en la primera mitad del siglo XIX en Inglaterra, pero no fueron muy difundidos estos avances tecnológicos. Y fue a comienzos del siglo XX en EE. UU., cuando diseños de sondas como los de Einhorn, permitieron avanzar en el uso clínico dificultoso de la nutrición enteral. Las dos áreas de gran innovación en la nutrición enteral han sido siempre los accesos digestivos y la definición química de fórmulas dietéticas estables, seguras y eficaces²³.

En este punto merece la pena destacar el esfuerzo de diferentes cirujanos en la primera mitad del siglo XX (Ravdin y Stengle en 1939) por diseñar técnicas que permitieran establecer accesos digestivos seguros tales como gastrostomías, yeyunostomías etc., o la utilización de sondas de doble luz que facilitaban infundir por una luz la fórmula enteral y extraer el contenido gástrico por la otra. Hemos pasado de los embudos y tubos de cristal de los egipcios, o los huesos de ballena o el polivinilo, a la utilización del poliuretano o la silicona como materiales básicos en la fabricación de las sondas nasogástricas y nasoenterales de pequeño calibre (6, 8, 10, 12 French), sondas nasoyeyunales con descompresión gástrica (sondas STAY PUT®) y dispositivos de gastrostomías y gastroyeyunostomías. Además, hemos utilizado otros materiales como mercurio o tungsteno para lastrar las sondas y poder acceder al área pospilórica desde un acceso nasogástrico. La radiología intervencionista y la gastroscopia han puesto su granito de arena en el progreso de la nutrición artificial, permitiendo el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas de implantación de accesos digestivos permanentes en estómago o yeyuno. La gastrostomía radiológica percutánea (GRP) y la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) han mejorado la calidad de vida de aquellos pacientes y sus cuidadores que precisan de un acceso digestivo permanente para sobrevivir.

Junto a la continua innovación de las sondas para los distintos accesos digestivos, temporales o permanentes, o a sus técnicas de colocación, no podemos olvidar el desarrollo tecnológico de los equipos de administración (contenedores para las fórmulas enterales, sistemas de gravedad, bombas de infusión (de jeringa, peristálticas y volumétricas). La innovación en materiales se ha centrado en los últimos años en la seguridad de los pacientes. De ahí el abandono de los ftalatos como el DEHP [ftalato de bis(2-etilhexilo)] más empleados en las nutrilíneas y contenedores, o los cambios de conexión y color de jeringas (ámbar) y sistemas de conexión (lilas) que eviten los errores humanos con consecuencias trágicas de conectar productos de nutrición enteral en un acceso venoso. En definitiva, el desarrollo de los equipamientos ha constituido otro de los grandes retos de los avances en materia de alimentación artificial en la segunda mitad del siglo XX.

La segunda gran área de innovación que debe ser destacada arranca del conocimiento de la fisiología y de la “bioquímica alimentaria” (Henry T. Randall, 1969). Desde las primeras fórmulas elementales que permitieron alimentar a Armstrong, Aldrin y Collins durante su viaje espacial, hasta nuestros días, la investigación y la innovación en esta área han permitido mejorar el diseño de nuevas fórmulas químicamente definidas pudiendo demostrar su eficacia en los estudios con animales de experimentación inicialmente y posteriormente en voluntarios sanos y pacientes.

En los últimos 30 años hemos vivido una eclosión de trabajos que recolocan a la nutrición enteral en el arsenal terapéutico en una posición destacada por encima del mero hecho de alimentar y nutrir. La composición cuantitativa y especialmente cualitativa de las fórmulas en NE es objeto de debate académico en busca de un perfil que permita modular la respuesta del organismo a diferentes agresiones o condiciones clínicas. La preservación del trofismo intestinal manteniendo la barrera intestinal antibacteriana como paso clave para evitar el fracaso multiorgánico, hasta la atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica, pasando por los conceptos de nutrición inmunomoduladora, alimentación organoespecífica, farmacónutrientes o eonutrición, son algunas de las propuestas desarrolladas en los tres últimas

décadas. El papel de determinados nutrientes como la glutamina, la arginina, los nucleótidos, los ácidos grasos omega-3, los distintos tipos de fibras y diversos antioxidantes, está siendo clave en la investigación en este campo de la nutrición artificial. Tampoco podemos olvidar el uso de otras moléculas de naturaleza no nutricional como hormonas, factores de crecimiento citoquinas y bloqueantes implicados en este campo de estudio²⁴.

Paralelamente a este desarrollo de la NE merece la pena resaltar el papel destacado de la nutrición parenteral (NP) como forma alternativa de nutrición artificial, en aquellos pacientes en los que es imposible utilizar el tubo digestivo para su alimentación. En la actualidad el desarrollo de la tecnología *ad hoc*, ha permitido mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de pacientes que no hace muchos años no eran capaces de sobrevivir. Han sido necesarios hitos históricos como las primeras infusiones de glucosa al 20% descritas en 1924; la fabricación de una mezcla de aminoácidos preparados mediante hidrólisis enzimática de caseína y posterior diálisis para descartar polipéptidos; la mejora de esta fórmula permitiendo variar el patrón de aminoácidos y la posibilidad de administrar grasa al torrente circulatorio con seguridad e incorporar grasa a la mezcla de glucosa y aminoácidos así como incorporando micronutrientes (vitaminas, minerales y oligoelementos) constituyendo una nutrición parenteral completa “todo en uno” (“*all in one*”).

Las líneas de investigación más productivas en los últimos años han girado fundamentalmente en torno a la modificación de las emulsiones lipídicas desde las clásicas fórmulas de emulsión de soja, fosfolípidos de huevo y glicerina como son las emulsiones de LCT (triglicéridos de cadena larga) en distintas proporciones (10%, 20%, 30%) hasta las recientes innovaciones de lípidos estructurados, que intentan imitar con mayor exactitud a los quilomicrones nacientes derivados de la alimentación natural, pasando por las mezclas físicas de triglicéridos de cadena larga y media y las emulsiones enriquecidas en ácido oleico o en omega-3.

Al igual que con la enteral, además del interés despertado en la investigación por la cantidad y calidad de los nutrientes a administrar por vía parenteral, la innovación de las últimas dos

décadas se ha centrado en la tecnología en torno a los accesos venosos centrales y periféricos desde técnicas de inserción, manejo y conservación de catéteres pasando por el tipo de sistemas, conexiones, bombas de infusión, filtros de seguridad bacteriológica y fisicoquímica, bolsas contenedoras con fotoprotección, hasta la estandarización de mezclas “listas para usar” que ha revolucionado la capacidad de respuesta de los servicios de Farmacia Hospitalaria. Estos son ejemplos del amplio desarrollo tecnológico de esta importante área de interés en la NC que nos permite optimizar el cuidado y tratamiento de los pacientes desnutridos o en riesgo que no pueden utilizar su tubo digestivo²⁵.

GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO

El conocimiento humano, esencia de las ciencias, es actualmente el resorte de la excelencia económica. Su base es, sin duda, la información. La información representa lo que fue la tierra en la sociedad agraria o feudal o lo que significaron las máquinas en la sociedad industrial. En la actualidad, constituye el principal recurso de cualquier organización, y de hecho es la base donde descansa la cultura de la humanidad. Ni que decir tiene que las tecnologías de la información y la comunicación tienen importantes consecuencias en el desarrollo social, económico y cultural de nuestras sociedades.

Como ya hemos referido, mucho ha progresado la humanidad a lo largo de su existencia, pero los logros recientes hacen pensar que el progreso mantiene un ritmo exponencial y no se detiene. Académicamente, nuestra actualidad se ha denominado sociedad de la información, sociedad digital o sociedad del conocimiento. Los cambios que se han producido en esta sociedad y que han sido definidos por algunos autores los recogemos en la [tabla III](#)²⁶.

La alfabetización digital, informacional, computacional, tecnológica o electrónica, hace referencia al proceso de acercamiento de los ciudadanos a las tecnologías de la información y la comunicación. Las TIC (tecnologías de la información y comunicación), pueden ser una excelente herramienta para favorecer la difusión de la información y la democratización del conocimiento. En la actualidad se necesita un mínimo conocimiento de las TIC para poder participar en

TABLA III

Cambios de la sociedad de la información según V. Fernández Marcial

- La información deja de ser un valor en sí mismo y se convierte en valor en la medida que se utiliza con inteligencia
- La verdadera innovación está en el cambio de mentalidad del individuo
- La sociedad de la información modifica patrones de la educación básica
- Es la sociedad la que aprende de forma autónoma (aprende a aprender)
- La información es más accesible en las organizaciones y en la sociedad
- El uso de las tecnologías de la información y comunicación es un hecho cotidiano

esta sociedad del conocimiento. Hay que tener en cuenta que, en pocos años, se ha pasado de webs que ofrecían recursos y que eran actualizados con mayor o menor frecuencia (la llamada Web 1.0), a webs actualizadas continuamente, mejor dicho, creadas, consultadas y modificadas al minuto, en las que la persona que las utilizan son a su vez parte fundamental de su desarrollo. Webs que ofrecen más que información: brindan servicios interactivos y utilidades que permiten y favorecen la colaboración entre las personas conectadas a Internet (la Web 2.0). Participar en los contenidos, interactuar con utilidades, compartir recursos y conocimientos son realidades de la Web 2.0, en la que lo fundamental es la participación y la creación colectiva.

El fenómeno Wiki constituye el paradigma de los proyectos colaborativos *on line*. Una wiki (en hawaiano significa rápido) es un sitio cuyas páginas pueden ser editadas por múltiples voluntarios a través de un navegador web. Los usuarios pueden crear, modificar o borrar un mismo texto que comparten y que se denominan “páginas wiki” o “artículos wiki”. La Wikipedia es una enciclopedia cooperativa, desjerarquizada y comunitaria que creó su primer artículo el 16 de enero de 2001. El 2% de los artículos contenidos en la edición inglesa de Wikipedia están relacionados con temas de salud. El 61% de los estadounidenses y el 52% de los europeos admiten haber consultado Internet en alguna ocasión para obtener información relacionada con la salud²⁷.

A pesar de que existen una reglas básicas en la elaboración de los textos de Wikipedia que deben ser respetados, como que la información nunca debe proceder en última instancia de los propios editores, los artículos deben incluir las referencias a las fuentes de las que proviene la información y estas deben ser fiables. Una de las críticas más habituales al fenómeno Wiki, es la falta de rigor en la información comunicada, ya que cualquiera puede editar información, si bien es cierto que existen vigilantes voluntarios de la misma. Recientemente, un estudio presentado en la Universidad de Alicante analizaba la pertinencia de la información vertida en Wikipedia en materia de alimentación y nutrición y lo comparaba con la encontrada en la *Enciclopedia Mini Larousse*²⁸. Los resultados mostraron que la terminología sobre las ciencias de la alimentación y nutrición comienza a tener una adecuada presencia en la edición española de Wikipedia aunque es claramente menor que en la edición inglesa. Parece que la adecuación de los artículos estudiados podría considerarse apropiada y, la actualización, notable, siendo difícil de igualar con otras formas de edición. La edición inglesa presenta más vigilantes por artículo que la española. La participación de expertos en la actualización y difusión del conocimiento en beneficio de la sociedad, debería hacerse patente en los temas relacionados con las ciencias de la alimentación y la nutrición, siendo deseable un respaldo académico-profesional. La edición española de Wikipedia presenta un mayor número de entradas y más adecuadas que la enciclopedia *Mini Larousse*. Su consulta se ha convertido en una herramienta de difusión del conocimiento de la nutrición, acuñándose el término de Wikinutrición.

Otros ejemplos de herramientas TIC que deberían ser útiles para la divulgación del conocimiento en materia de alimentación y nutrición son los códigos de respuesta rápida (QRcode). Los podemos encontrar como complemento de un etiquetado o envase y en publicidad. Su uso podría ampliarse en el ámbito de la seguridad alimentaria con información exhaustiva de la composición nutricional, control de procesos tecnológicos y trazabilidad de alimentos. En nutrición clínica, podría ser útil en los procesos educativos de los pacientes, informativo sobre la idoneidad en enfermedades

metabólicas, informar sobre interacciones alimento-medicamento etc.

El desarrollo desbordante de la ciencia y la técnica, especialmente a partir de la segunda mitad del siglo XX, ha revolucionado las esferas del saber. Ejemplos como la Wikinutrición o los QRcode nos ayudan a ilustrar las medidas al uso y de futuro que nos permitirán democratizar el conocimiento de la nutrición entre la ciudadanía.

La actividad científico-informativa no escapa a la revolución de conocimiento y en ella las nuevas tecnologías han significado, entre otras cosas, la optimización de los recursos técnicos y de servicios. El conocimiento científico en las ciencias de la salud se establece en torno a la explotación y el análisis de los datos, necesitamos la mejor información para poder tomar la mejor decisión.

La medicina basada en la evidencia (MBE) es, en la actualidad, la forma más fiable y segura de enfrentarse a la práctica clínica. Una de las definiciones más aceptadas recoge las tres vertientes fundamentalmente de la MBE: las pruebas científicas, la experiencia clínica y las necesidades y los valores del paciente. Desde su introducción en 1992 se ha aceptado, extendido e incluido en las distintas especialidades médicas. Las conclusiones a las que la MBE puede llegar siempre van precedidas de la descripción de la investigación primaria incluida y analizada; la aparición de nuevos resultados puede y debe modificar nuestra práctica clínica. Las revisiones sistemáticas de la bibliografía y las guías de práctica clínica son instrumentos que facilitan el desarrollo de la MBE.

La Nutrición Basada en la Evidencia (NuBE) se encuentra, además de las limitaciones de la MBE, con una serie de problemas específicos relacionados fundamentalmente con el diseño metodológico de los estudios, la poca evidencia clínica disponible y las escalas de calidad y niveles de evidencia utilizados. Para comprender estos problemas es conveniente analizarlos de forma independiente en nutrición clínica y nutrición comunitaria y abordar la primera separándola en sus dos vertientes: la necesidad de alimentar, mantener el estado nutricional y la utilización de la nutrición como arma terapéutica-fármaco, capaz de modificar por sí misma la evolución de la enfermedad²⁹.

Entendemos que aún no existen suficientes pruebas relativas al beneficio y eficacia en el so-

porte nutricional en algunas situaciones clínicas. El desarrollo de la NuBE permitirá reducir la variabilidad en la práctica clínica, al fundamentar mejor los conocimientos en el ámbito de la nutrición clínica y comunitaria.

GESTIÓN DE LA ASISTENCIA

La amenaza permanente de la conocida “escasez de recursos”, que se hace más evidente en tiempos de crisis como el actual, ha calado hondo en el colectivo sanitario. Es una realidad la clara conciencia y la apuesta de los profesionales en el campo de la gestión, pero para poder formalizar un compromiso con nuestro sistema sanitario y por ende con la sociedad. Nos falta información y formación en esta materia que durante tantos años nos ha sido ajena.

Como ya hemos referido con anterioridad, la medicina ha avanzado en la segunda mitad del siglo XX y en lo que llevamos del XXI más que en toda la historia de la humanidad. Los importantes avances tecnológicos, diagnósticos y terapéuticos optimizan la calidad asistencial, pero a nadie se le escapa que lo hacen en un marco de recursos limitados. Por esto, las políticas de control del gasto sanitario son una realidad en todos los países que obligan, en primer lugar, a racionalizar los recursos para no tener que racionarlos.

El concepto de hospital ha ido cambiando, así como su actividad, a lo largo de los años, pasando de centros de caridad y pobreza, o centros de protección social, hasta llegar al concepto actual de empresa de utilidad pública para la promoción de la salud con factores de producción (personal sanitario, equipamientos e instalaciones) y obtención de productos que son los pacientes (producto único diferente). Creo que es de interés reflexionar en voz alta sobre algunos de los cambios organizativos que se precisan, para dar respuesta a las nuevas formas de afrontar la asistencia sanitaria y hacer más sostenible el sistema sanitario.

Según Piqué la reorganización de los sistemas de salud debe abordarse en tres niveles diferentes⁸. El primero, atiende a la reformulación de la organización hospitalaria, con la consiguiente definición de qué debe tratarse en el entorno hospitalario y qué condiciones clínicas no. El segundo, es la reordenación y agrupación de forma coordinada de todos los dispositivos y

agentes de salud de un determinado territorio, para dar respuesta a la salud comunitaria que es donde deben resolverse la mayoría de las enfermedades crónicas. Y el tercero, es una mayor orientación a los aspectos de prevención en el mantenimiento de la salud, lo que incluye no solo elementos clave de salud pública, sino también de educación y corresponsabilización de la sociedad y cada individuo en particular, en la adopción de hábitos y conductas saludables, y en el uso racional y responsable de los recursos sanitarios^{31,32}.

Es importante considerar que en el futuro inmediato el ingreso hospitalario se va a limitar cada vez más a procedimientos terapéuticos ligados a elevada complejidad, para resolver procesos agudos o reagudizaciones específicas en pacientes muy seleccionados con enfermedades crónicas. Esto implica que la reducción de camas hospitalarias de agudos deberá ir parejo a una implementación de dispositivos de apoyo para la resolución rápida de problemas como los hospitales de día, los equipos de soporte a la hospitalización y la atención domiciliaria. Para gestionar este nuevo planteamiento se promueve la creación de las unidades de proceso, en las que se agrupen profesionales de distintas disciplinas y en las que de forma coordinada se aborden enfermedades con un elevado consumo de recursos o que precisen de un alto nivel de conocimiento o tecnológico. Estas unidades deben organizarse en el ámbito hospitalario y a menudo incluyen otro tipo de profesionales de la ciencia y la tecnología como bioingenieros o bioinformáticos. Sin embargo, las unidades de enfermedades muy prevalentes se deben organizar en el entorno de la comunidad, siendo imprescindible la integración de estructuras asistenciales como son atención primaria y atención especializada con elementos de apoyo como los equipos de soporte domiciliario y la utilización de herramientas de monitorización a distancia y teleasistencia.

Los problemas relacionados con la alimentación y la nutrición en el ámbito preventivo y terapéutico son altamente prevalentes, implican la integración multidisciplinar de los profesionales y se pueden organizar atendiendo el concepto de gestión por proceso, con especial relevancia de las unidades funcionales asistenciales denominadas Unidades de Nutrición Clínica y Dietética (UNCyD).

En una visión integral de la atención sanitaria, todos los profesionales tenemos responsabilidad en el cuidado nutricional de nuestros pacientes, ya que todos comen y la dietoterapia y el soporte nutricional especializado son un pilar básico terapéutico en todas las patologías. El Consejo de Europa, por su Consejo de Ministros, en su resolución ResAP (2003)³², hace una llamada de atención sobre la necesidad de que exista una estructura organizada para el cuidado nutricional de los pacientes y la multidisciplinariedad de los profesionales que deben llevarla a cabo: *“La dirección del hospital, los médicos, los farmacéuticos, los enfermeros, los dietistas y el personal del servicio de alimentación, deberán trabajar en equipo para proporcionar atención nutricional, mientras que la dirección del hospital deberá prestar la atención adecuada a dicha cooperación. Se deberán delimitar con claridad las responsabilidades de los diferentes departamentos en relación con la atención nutricional, el soporte nutricional y el servicio de alimentación. Los hospitales deberán crear estructuras adecuadas para el establecimiento de estándares para la atención nutricional y el soporte nutricional, en especial en lo que se refiere a costes, especificaciones contractuales, monitorización del riesgo nutricional y auditorías, y para la aplicación de dichos estándares por medio del control, la supervisión y la auditoría de la atención nutricional y el soporte nutricional”*. Con estas premisas y con un claro convencimiento de las ventajas que tiene la agrupación multidisciplinar de profesionales especializados en el manejo nutricional de los pacientes, el Consejo de Ministros del Consejo de Europa expresaba la necesidad de implementar una estructura sanitaria responsable de la nutrición clínica y dietética en nuestros hospitales.

Somos cada día más los profesionales responsables de las UNCyD o de las unidades o equipos de soporte nutricional encargados de gestionar que, en nuestros centros, estas medidas se hagan con criterios de eficacia, eficiencia, calidad y equidad. Sin embargo, no olvidamos que en ocasiones se necesita un esfuerzo titánico para que estas unidades altamente funcionales tengan un verdadero respaldo institucional.

Los profesionales de las UNCyD deben planificar toda la atención nutricional del centro, promoviendo actuaciones para la detección de

la desnutrición o riesgo de la misma y aplicando protocolos de actuación nutricional y de derivación específicos. El personal de la UNCyD debe diagnosticar la desnutrición, realizar la prescripción del tratamiento nutricional personalizado (oral, enteral o parenteral) y un seguimiento de la evolución (efectividad del soporte nutricional y prevención y tratamiento de complicaciones), tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios o domiciliarios. Y dentro de las funciones que una UNCyD integral debe incluir están todas las labores de control bromatológico de la cadena alimentaria hospitalaria. Otras funciones son las docentes (para técnicos superiores especialistas en dietética, dietistas, enfermería, y de medicina pregrado, posgrado y MIR), investigadoras y de gestión de recursos³³. La existencia de estas estructuras en los hospitales parece mejorar la efectividad en los resultados nutricionales, descender el número de complicaciones asociadas a la aplicación del soporte nutricional y disminuye los costes³⁴.

Es importante recordar que la gestión por procesos es el instrumento con que se analizan los diversos componentes que intervienen en la prestación sanitaria para obtener los diferentes flujos de trabajo de la misma, integrar el conocimiento actualizado y procurar cierto énfasis en los resultados obtenidos, teniendo en cuenta las expectativas que tienen los ciudadanos y profesionales, e intentando disminuir la variabilidad de las actuaciones de estos últimos hasta lograr un grado de homogeneidad razonable. La gestión por procesos procura asegurar, de forma rápida, ágil y sencilla, el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en las personas que prestan los servicios, y en el proceso asistencial en sí mismo.

En 2006 se llevo a cabo la publicación por la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Andalucía el *Proceso de Soporte de Nutrición Clínica y Dietética*³⁴. Había sido desarrollado por un equipo multidisciplinar integrado por profesionales de las unidades de nutrición clínica y dietética de hospitales andaluces (médicos, bromatólogos, enfermeras, dietistas) y de otras áreas tanto hospitalarias como de atención primaria (médicos de familia, enfermeras de enlace comunitarias y de hospital, dirección de servicios generales), con el apoyo técnico de la Consejería de Salud.

Realizar un proceso de nutrición clínica y dietética, tenía la doble misión de establecer las características de calidad que imponen las expectativas de los usuarios y los conocimientos científicos actuales, y por otro, establecer unas normas generales de actuación que sirvan de guía a los profesionales de atención primaria y hospitalarios, para obtener unas pautas de trabajo normalizadas que disminuyan la variabilidad existente en la actualidad, teniendo en cuenta también las expectativas de los profesionales. No ha sido fácil desarrollar un proceso de soporte que incluyera la nutrición clínica y la alimentación hospitalaria. La gran pluralidad de actividades y de profesionales implicados, sanitarios y no sanitarios, hacía necesario que existiera una actuación coordinada entre los diferentes niveles de asistencia incluidos en dicho proceso, tanto en atención hospitalaria como en atención primaria, lo cual requirió un importante esfuerzo de integración por parte del equipo de trabajo. El desarrollo de este proceso no es más que una secuencialización de cómo se deben “hacer bien las cosas correctas”. Es necesario saber qué hacemos, quién lo hace, dónde y cómo se hace, qué resultado obtenemos y, sobre todo, si lo vamos haciendo cada vez mejor y de manera más eficiente. Dentro del proceso se recogen múltiples actividades que van desde el control de la seguridad alimentaria en las comidas ofrecidas diariamente en los centros hospitalarios, a la atención clínica a aquellos pacientes en riesgo de desnutrición o desnutridos, tanto hospitalizados como ambulatorios o domiciliarios. Para ello, se requiere una adecuada cooperación interservicios e interniveles. Es por ello que a lo largo de este proceso se han incluido actividades realizadas por/o en coordinación con profesionales tanto de centros hospitalarios como de atención primaria. Las unidades de nutrición clínica y dietética (UNCYD), integradas dentro de la estructura de los hospitales andaluces, constituyen el eje central en torno al que se desarrollan gran parte de estas actividades³⁵.

Sin embargo, y a pesar de que la comunidad científica considera que el proceso de nutrición clínica y dietética es una aportación muy interesante, su implantación en los centros del Servicio Andaluz de Salud ha sido anecdótica desde su publicación. Se necesita una mayor sensibilidad de los profesionales en torno a este tema y mayor compromiso de la administración para

implementar las medidas asociadas al desarrollo del proceso de nutrición clínica y dietética.

ESTRATEGIAS DE SALUD EN ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN

Cuando hablamos de estrategias en el campo de la salud hacemos alusión a la combinación cualitativa y cuantitativa de recursos más apropiada para la realización de una política o programa. Un concepto operativo en salud es considerar a la estrategia como la combinación de recursos para el alcance óptimo de los objetivos.

El 23 de octubre de 2007 la Comisión Europea lanzó una nueva estrategia sanitaria que establece un marco de acción centrado en temas como el apoyo al envejecimiento saludable, la protección de los ciudadanos contra las amenazas sanitarias y el aumento de la presencia de la UE en los foros mundiales dedicados a la salud³⁶.

Sus objetivos son mejorar la seguridad sanitaria de los ciudadanos, fomentar la salud, incluida la reducción de las desigualdades en materia sanitaria, y generar y difundir información y conocimientos en este ámbito.

La Unión Europea se enfrenta a nuevos desafíos, como el envejecimiento de la población y las desigualdades sanitarias que han quedado más patentes con las últimas ampliaciones de la UE. La esperanza de vida de los niños que hoy nacen en Europa varía entre 65 y 78 años, como también varían mucho los años vividos con mala salud a edades avanzadas. Al mismo tiempo, se están produciendo amenazas globales como las pandemias y los efectos del cambio climático, y las nuevas tecnologías están transformando el funcionamiento de los sistemas sanitarios.

La Unión Europea está trabajando para mejorar la calidad y la duración de vida de los ciudadanos europeos, lo que a su vez contribuirá a la futura sostenibilidad económica, al reducir la presión sobre los sistemas sanitarios y permitirá a la gente participar activamente en la sociedad durante más tiempo.

El nuevo programa de salud pública, que se basa en el libro blanco titulado *Juntos por la salud: un planteamiento estratégico para la UE 2008-2013* entró en vigor el 1 de enero de 2008 y se aplica a través de un plan de trabajo anual que establece los ámbitos prioritarios y mecanismos de financiación.

Los objetivos del Programa de Salud 2008-2013 son:

- *Mejorar la seguridad sanitaria de los ciudadanos.* Dentro del primer objetivo se tomarán medidas encaminadas a desarrollar la capacidad de la UE y los estados miembros de responder ante amenazas a la salud, por ejemplo, mediante la planificación de situaciones de emergencia y medidas de preparación. También se contemplan medidas sobre seguridad de los pacientes, evaluación de riesgos y la normativa comunitaria en materia de sangre, tejidos y células.
- *Fomentar la salud, incluida la reducción de desigualdades en materia sanitaria.* La Comisión centrará su actuación dentro del segundo objetivo en los factores determinantes de la salud –como la alimentación y el consumo de alcohol, tabaco y drogas–, incluidos los de carácter social y medioambiental. También se adoptarán medidas de prevención de enfermedades graves, reducción de las desigualdades en materia sanitaria y fomento del envejecimiento sano en toda la Unión.
- *Información y conocimientos sanitarios.* Para el tercer objetivo, la Comisión se centrará en el desarrollo de indicadores de salud y la divulgación de información a los ciudadanos. Se hará hincapié en medidas con valor añadido comunitario tales como el intercambio de información sobre cuestiones de género, salud infantil o enfermedades poco frecuentes.
- *Medidas financiadas por el Programa de Salud 2008-2013.* Podrán optar a financiación con cargo al nuevo programa las actividades transeuropeas de apoyo al desarrollo sanitario en Europa. A fin de garantizar la participación de organizaciones que fomenten medidas sanitarias acordes con los objetivos de Programa, se ofrece toda una serie de mecanismos de financiación, incluidas medidas de cofinanciación, licitaciones, subvenciones de funcionamiento y financiación conjunta con los estados miembros y otros programas comunitarios.

En el ámbito de la nutrición clínica, la estrategia europea “Juntos por la salud” destaca dos

temas altamente preocupantes por el impacto socio-sanitario que tienen. Nos estamos refiriendo a la obesidad y a la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE). Haremos especial referencia a esta última ya que la obesidad es protagonista de la Estrategia NAOS para la nutrición, ejercicio físico y alimentación para prevenir la obesidad que, con gran predicamento entre las instituciones, comunidad científica y población general, ha desarrollado acciones en el ámbito familiar y comunitario, escolar, empresarial y sanitario. Esta estrategia tiene como finalidad mejorar los hábitos alimentarios e impulsar la práctica regular de la actividad física de todos los ciudadanos, poniendo especial atención en la prevención durante la etapa infantil. Está demostrada la alta probabilidad de que un niño obeso sea en el futuro un adulto obeso. Dado el carácter multifactorial de la obesidad, el reto que afronta la estrategia requiere la participación de todos y de un conjunto de actuaciones sostenidas en el tiempo. Solo así conseguiremos resultados positivos³⁷.

Sin embargo la DRE, que constituye un problema sanitario de elevada prevalencia y altos costes, no ha merecido la atención de la administración de los estados miembros de la Unión Europea hasta hace pocos años y sigue siendo ignorada por algunos colectivos de profesionales y la población en general.

Sabemos que afecta a unos 30 millones de personas en Europa y conlleva un coste asociado de unos 170 billones de euros anuales³⁸.

Representantes de los ministerios de sanidad de los estados miembros de la Unión Europea (UE), bajo la presidencia checa de la UE, médicos expertos, representantes de las administraciones sanitarias y de grupos de seguros sanitarios, ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) y ENHA (I Alianza de Salud Nutricional Europea), firmaron el 11 de junio de 2009 la Declaración de Praga, y llegaron a la conclusión unánime de que la desnutrición relacionada con la enfermedad es un problema urgente de salud pública y de cuidados sanitarios en Europa. En dicha declaración, se hace especial énfasis en la importancia de adoptar las acciones apropiadas para prevenir la desnutrición, causante de una morbilidad y una mortalidad innecesarias. Para ello, se debe ayudar al progreso de la eficacia de los sistemas sanitarios eu-

ropeos y mantener un compromiso continuo para la mejora de la calidad de vida de los pacientes³⁹.

La DRE constituye un problema de salud pública, frecuente, no reconocido ni tratado y de coste económico prevenible. Afecta a la recuperación de la enfermedad e incrementa la morbimortalidad. La desnutrición es un problema común en todos los niveles de atención sanitaria, desde atención primaria a especializada y en centros de atención geriátrica. Su incidencia en los hospitales es del 40% y en las residencias de mayores supera el 60% y alrededor del 5% de la población general. En España el estudio PREDYCES ha confirmado que uno de cada cuatro pacientes ingresados en un centro hospitalario está desnutrido o en riesgo de desnutrición, alcanzando valores de hasta un 37% cuando nos referimos a población mayor de 70 años. Los pacientes desnutridos duplican la estancia hospitalaria y cuestan un 50% adicional al sistema nacional de salud. El peor escenario se describe en el 9,8% de los pacientes ingresados porque se desnutren durante su estancia hospitalaria^{40,41}.

De gran importancia, y con una alta relación con el progresivo envejecimiento de la población europea, es el hecho de que la desnutrición es la mayor y más frecuente causa de discapacidad en la población anciana que vive en su domicilio o en instituciones. También en este tema deben de ser tenidos en cuenta los aspectos sociales y financieros. La desnutrición es con mucha frecuencia deficientemente reconocida y tratada. Ello tiene un impacto negativo sobre los pacientes individuales en términos de morbilidad, mortalidad, independencia y calidad de vida, y sobre los sistemas de cuidado sanitario en términos de uso de recursos y costes.

Las acciones para luchar contra la desnutrición relacionada con la enfermedad deben estar integradas en la estrategia sanitaria de la UE (*Together for health: a Strategic Approach for the EU 2008-2013*) continuando en la línea de recomendaciones propuestas en la resolución sobre alimentación y cuidado nutricional en los hospitales, promulgada por el Comité de Ministros del Consejo de Europa en 2003, documentos a los que nos hemos referido con anterioridad.

Países como Holanda, Dinamarca o el Reino Unido han desarrollado planes estratégicos integrales para luchar contra la desnutrición desarrollando e implantando guías, estableciendo cribados obligatorios en los ingresos y altas hospitalarias, en las residencias en ancianos, etc. En nuestro país, la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) ha elaborado, junto con 21 sociedades científicas [(Asociación Española de Cirujanos (AEC); Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas (AEDN); Asociación Española de Gastroenterología (AEG); Sociedad Española de Cardiología (SEC); Sociedad Española de Documentación Médica (SEDOM); Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN); Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG); Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC); Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN); Sociedad Española de Médicos de Residencias (SEMER); Sociedad Española de Nefrología (SEN); Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); Sociedad Española de Nutrición (SEN); Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR); Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD); Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) junto al Foro Español de Pacientes y la Fundación Española de la Nutrición (FEN)], un documento de consenso sobre el Abordaje Multidisciplinar de la Desnutrición en España que aborda todos los niveles asistenciales (atención primaria, hospital y residencia geriátrica)⁴².

Además, la SENPE está impulsando el desarrollo de un plan estratégico integral que contempla los siguientes puntos:

1. Proporcionar, a los equipos sanitarios, la formación en nutrición necesaria para detectar pacientes en riesgo de desnutrición y establecer las medidas pertinentes para su resolución.
2. Implementar los métodos de evaluación de la desnutrición relacionada con la enfermedad haciendo obligatorio, en todos los centros sanitarios, el desarrollo de una herramienta de cribado nutricional, que conlleve un procedimiento estandarizado

- complementario de valoración nutricional y de su tratamiento.
3. Desarrollar protocolos de tratamiento nutricional en centros de atención primaria, hospitales y residencias de ancianos definiendo grados de intervención (alimentación natural y artificial), así como interrelación y coordinación entre los distintos niveles asistenciales.
 4. Estandarizar un plan de monitorización de los cuidados y tratamientos nutricionales imprescindible en la evolución del paciente desnutrido.
 5. Realizar un registro de los diagnósticos de los pacientes con desnutrición relacionada con la enfermedad, así como de las intervenciones realizadas para revertirla, en todos los centros asistenciales (atención primaria, hospitales y residencias) que permita su correcta codificación.

Al ser la SENPE parte activa de ESPEN (*The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), hacemos nuestras las recomendaciones de la *European Nutrition for Health Alliance* (ENHA) sobre valoración del riesgo nutricional en Europa que indican que se debe estimular a los estados miembros de la Unión Europea (UE) para que incluyan valoraciones nutricionales y de riesgo nutricional rutinarias y sistemáticas, así como un seguimiento de los cuidados nutricionales en los servicios públicos de salud, cuidados sanitarios y programas sociales como ya se llevan años realizando en Holanda. Además, las valoraciones rutinarias y sistemáticas de estado nutricional y de riesgo nutricional deben incluirse en todos los programas relevantes de salud pública de la UE, en el manejo UE de enfermedades crónicas así como en los programas de la Unión (*Joint Programmes*). Todas y cada una de las medidas deben encuadrarse en los programas de lucha activa contra la desnutrición hospitalaria.

El 18 de febrero de 2013 se ha presentado al Congreso de los Diputados una proposición no de Ley sobre la prevención en los servicios de salud de la desnutrición para su debate en la Comisión de Sanidad y Servicios Sociales para que inste al Gobierno español a aprobar, en el seno del Consejo Interterritorial, una estrategia de lucha frente a la desnutrición que contemple

mecanismos de prevención, detección precoz y tratamiento, en base a las evidencias clínicas disponibles, para su aplicación en el conjunto del sistema sanitario y sociosanitario. Para su elaboración, se contará con las comunidades autónomas, las organizaciones profesionales y científicas concernidas y las organizaciones de pacientes, en forma similar al resto de estrategias de salud aprobadas por el Consejo Interterritorial.

Junto a las iniciativas anteriormente comentadas, orientadas a la lucha contra la desnutrición, se promueven en Europa programas de estudio e investigación para promoción de la salud en el ámbito de la alimentación y la nutrición clínica.

La Comisión Europea, ha propuesto una cooperación reforzada en el ámbito de I + D en Europa para hacer frente a los principales retos sociales. Esta iniciativa, de Programación Conjunta, es un proceso europeo por el cual los estados miembros participan en una base de geometría variable, en la definición, desarrollo e implementación de un documento de visión conjunta, para abordar los principales retos de la sociedad que ningún estado miembro es capaz de manejar de forma independiente.

El *Joint Programming Initiative* (JPI) "*A Healthy Diet for a Healthy Life*" es uno de ellos. Esta iniciativa ha proclamado una visión demasiado ambiciosa que "*Para el 2030 todos los europeos tendrán la motivación, la capacidad y la oportunidad de consumir una dieta saludable de alimentos variados y niveles saludables de actividad física, y la incidencia de enfermedades relacionadas con la dieta se reducirá de manera significativa.*"⁴³

La producción de alimentos, la nutrición humana y la incidencia de enfermedades relacionadas con la alimentación son cada vez más importante en nuestros cambiantes entornos científicos, económicos y sociales. Las dietas altas en calidad y actividad física adecuada son los factores más críticos en la salud humana y la calidad de vida en una sociedad que envejece.

Al mismo tiempo, los sistemas de producción de alimentos son desafiados por una competencia cada vez mayor de la biomasa y la necesidad de mejorar la seguridad alimentaria y la producción sostenible. Expectativas de los consumidores, por ejemplo en cuanto a alimentos de calidad, seguridad, precio y comodidad, también

están cambiando. Teniendo esto en cuenta, el objetivo de la iniciativa de programación conjunta “una dieta sana para una vida saludable”, es entender mejor los factores que determinan la elección de alimentos y la actividad física y la salud humana, y posteriormente a traducir este conocimiento en programas, productos, herramientas y servicios que promueven la elección de alimentos saludables.

Esta iniciativa de programación conjunta “una dieta sana para una vida sana” proporciona una hoja de ruta para la armonización de los esfuerzos de investigación y estructurada en el ámbito de la actividad de la alimentación, la nutrición, la salud y el físico. Se ha lanzado ya la primera acción conjunta DEDIPAC: el Centro de Conocimientos sobre los determinantes de la alimentación y la actividad física. En el marco de DEDIPAC, una red de grupos de investigación seleccionados y científicos de 12 estados miembros de la JPI llevará a cabo un programa de conjuntos *trans-und* actividades multidisciplinarias para una mejor comprensión de cómo los determinantes individuales, sociales y ambientales influyen en la elección de alimentos y la actividad física. A 20 de diciembre de 2012, 92 solicitudes procedentes de 12 países socios han recibido, lo que refleja una gran variedad de disciplinas (nutricional-, alimento-, la salud-, las ciencias sociales y del comportamiento, psicología, epidemiología, etc.). Los científicos seleccionados se encontrarán por primera vez en la reunión de Redes DEDIPAC de marzo de 2013 en Berlín 7th/8th. Este encuentro será el punto de partida para la preparación de la propuesta conjunta para el Centro de Conocimientos DEDIPAC.

Recientemente, el Consejo de Administración de JPI ha decidido poner en marcha acciones conjuntas en cada una de las tres áreas de investigación definidas.

Factores determinantes de la dieta y la actividad física

Esta investigación pretende entender las maneras más efectivas de mejorar la salud pública a través de intervenciones dirigidas a la dieta y la actividad física. La investigación incluirá estudios que tienen por objeto mejorar la comprensión de los diversos factores biológicos, psicológicos y socioculturales que influyen en la salud, y cómo

interactúan. Además, proporcionará información que permitirá el desarrollo de intervenciones que modifican el impacto de los factores individuales, sociales, económicos, culturales, biológicos y otros, que afectan al comportamiento de la dieta y la actividad física. Las interacciones con las otras áreas de investigación están obligadas a elaborar un cuadro completo de los posibles factores determinantes.

Hoja de ruta para la Iniciativa de Declaraciones Nutricionales / Salud

El objetivo es elaborar directrices para un expediente de declaraciones de propiedades saludables. Definir las estrategias de investigación y poner en marcha actividades de investigación que aborden las necesidades de los consumidores, así como de la industria y explorar nuevas metodologías/biomarcadores emergentes en los subgrupos de consumidores (grupos objetivo) o personas en riesgo. La investigación debe conducir a un plan de trabajo para la Iniciativa Biomarcadores de Nutrición y Salud en el marco de la Organización Europea.

Fenotipo Europeo de Datos de Nutrition Sharing Iniciative

Se pretende conseguir el nivel más alto posible de la normalización en la recopilación de datos, la medición y el análisis que permita la creación de una base de datos sobre el fenotipo nutricional, como una herramienta de acceso abierto para todas las futuras intervenciones y estudios epidemiológicos. Una acción de coordinación, una evaluación nutricional Fenotipo Europea y la Iniciativa de Intercambio de Datos deben ser establecidas. Es el objetivo de esta actividad, poner en marcha una Iniciativa de Nutrición del fenotipo europeo que ofrezca el más alto nivel de estandarización de toda la información fenotípica de los sujetos del estudio con respecto a la dieta, la actividad física y todas las mediciones biológicas, clínicas y fisiológicas que definen las respuestas del cuerpo humano en estados de salud y enfermedad.

Salud y nutrición son retos sociales. La promoción de estilos de vida sanos, con mejor alimentación y la actividad física incrementada, es de suma importancia para la futura salud pú-

blica, el bienestar y la prosperidad en Europa. La producción de alimentos y la nutrición humana se incrustan en los cambiantes entornos científicos, económicos y sociales. Estos se caracterizan por una creciente demanda de alimentos de alta calidad para una población mundial en crecimiento y en envejecimiento, y por la creciente competencia por los recursos como la tierra, el agua y los cultivos para la producción de piensos, alimentos y materias primas utilizadas en los combustibles y en la biotecnología industrial. Es de esperar que esto se traducirá en la UE en importantes cambios en la disponibilidad de alimentos, y dará lugar a aumentos de costos que, en segundo lugar, también afectan la nutrición y la salud. Por otra parte, la industria de alimentos y bebidas deberán cumplir con los acuerdos sobre reducción de emisiones y objetivos de diversidad biológica que promuevan una más eficiente utilización de los recursos, la economía más verde y más competitiva europea.

Por otra parte, se ha vuelto cada vez más claro que particularmente la mala alimentación, estilos y opciones de vida y la obesidad, están implicados como factores determinantes para muchas enfermedades crónicas. Las estrategias de nutrición y actividad física deben tender a promover la salud y prevenir las deficiencias nutricionales, la inactividad y las enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y el cáncer.

Por tanto, las políticas europeas de salud pública y de investigación se centran en la vida sana y el envejecimiento, no solo en el aumento de la probabilidad de vivir más años, sino también para prevenir y postergar la aparición de enfermedades relacionadas con la dieta. Debe hacerse hincapié en la prevención en lugar de curar estas enfermedades retrasando el proceso de reiniciación. Las investigaciones en este campo nos ayudarán a tener una visión de futuro que nos oriente para conseguir un sistema sanitario sostenible.

REFLEXIONES FINALES

Este texto pretende ser una puesta en común de una visión personal que defendemos un grupo de profesionales que compartimos la pasión por el trabajo científico, académico y de campo en la alimentación y nutrición. Muchos de nosotros creemos que la respuesta a la pregunta que se enuncia en

este capítulo *¿Existen cambios en el enfoque de la nutrición clínica?* se corresponde con un sí rotundo.

Los cambios en la asistencia, en la investigación clínica y tecnológica, en la difusión del conocimiento, en la gestión en materia de nutrición son una realidad y están marcando hitos históricos.

La consideración de esta disciplina con un enfoque transversal e integrado íntimamente en el tratamiento y cuidado de todos los pacientes reaviva la importancia y la proyección de futuro de la NC y la innegable implicación de un colectivo multidisciplinar de profesionales.

En el mundo sanitario actual ya no vale solo con hacer las cosas bien de acuerdo a los avances científicos y tecnológicos, ahora, cobran relevancia la eficiencia y la calidad de nuestras acciones. El campo de la NC no es ajeno a estas consideraciones y los cambios propuestos en la gestión son fiel reflejo de ellos como hemos desarrollado anteriormente.

La nutrición preventiva y predictiva personalizada es una competencia actual con un gran potencial de desarrollo en el futuro inmediato que nadie puede negar. La apuesta por ella de la comunidad científica contribuirá, sin lugar a dudas, a situar en una posición muy relevante a la NC como apuesta de futuro.

La implicación de todos los profesionales sanitarios, la ciudadanía, las administraciones locales, nacionales y supranacionales en relación a la alimentación y nutrición constituye un desafío y una oportunidad de mejora, tras identificar las áreas específicas de ineficiencia del sistema. Es imprescindible que optimicemos la salud de nuestros conciudadanos implementando las medidas preventivas y terapéuticas establecidas en estas materias.

Seguro que para todo esto será necesario hacer cambios estructurales y funcionales en el ámbito de la gestión clínica. Las reformas de los sistemas sanitarios no deben estar diseñadas para definir cómo prestar los servicios; deben ser un medio para mejorar y no un fin en sí mismas. Este debe ser el espíritu que guíe nuestras actuaciones para alcanzar el objetivo final de mejorar la salud nutricional de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hasting Center. Los fines de la Medicina (2ª edición). Fundación Víctor Grifols i Lucas; Barcelona, 2007. ISBN: 978-84-690-6480-1.

2. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1971. Vol 49, nº 4, Pt 1, Pg: 509-38.
3. Bloom DE, Cafiero ET, Jané- Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowafi M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L, Seligam B, Stein AZ, Weinstein C. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases Geneva: World Economic Forum. Disponible en: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf.
4. Jensen G, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo Grijalba R, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg. Adult Starvation and Disease-Related Malnutrition: A proposal for Etiology –Based Diagnosis in the Clinical Practice Setting From The International Consensus Guideline Committee. *JPEN*. 2010;34(2):156-9.
5. León Sanz M. La evolución de la alimentación hospitalaria. *Ars Medica. Revista de Humanidades* 2004;1:45-56
6. Burgos R, Carral F, García Almeida JM, LA Roche F, Lafuente A, Mauri S, Montejo JC, Ocón J, Piñero G, Rosell A. Diccionario LID. Metabolismo y Nutrición. Director: A García de Lorenzo. LID Editorial Empresarial. Madrid, 200. ISBN: 84-88717-93-8.
7. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive participatory (P4) cancer medicine. *Nt Rev Genet*. 2011;8:184-7.
8. Piqué JM. ¿Dónde está y hacia dónde va nuestro sistema sanitario? *Med Clin. (Barc)* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.018>.
9. Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, Luengo LM and the NADYA – SENPE Group. Trends in home enteral Nutrition in Spain; analysis of the NADYA registry 1992-2007. *Nutr Hosp*. 2009;24 (3):347-53.
10. Dressen M, Foulon V, Vanhaecht K, de Pourçq L, Hiele M, Willems. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home Parenteral nutrition: systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012;31(3):602-8.
11. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht, Hiele M, de Pourçq L, Pironi L, Van Gossum A, Wanten G, Baxter JP, Joly F, Cuerda C, Willems L. Development of quality of care interventions for adult patients on home Parenteral nutrition (HPN) with a benign underlying disease using a two-round Delphi approach. *Clin Nutr*. 2013;32(1):59-64.
12. Arsuaga JL. Los aborígenes. La alimentación en la evolución humana. RBA Libros S.A. Barcelona 2002.
13. Arsuaga JL. El origen de la Enfermedad. Club de Debate Sanitario. Fundación Aventis. Madrid. 2004.
14. García-Casal MN. La alimentación del futuro: Nuevas tecnología y su importancia en la nutrición de la población. *An Venez Nutr*. 20007;20 (2):108-14.
15. Salamanca-Buentello F, Persad D, Court F, Martin D, Daar A, Singer P. Nanotechnology and the Developing World. *PLoS Medicine* 2005;2(5)e98 www.plosmedicine.org
16. Gil A, Aguilera C, Gómez C, Nutrigenómica. En: Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Coordinador: F Sanchez de Medina. A Gil (ed). Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Madrid 2010. p. 749-806.
17. Zamora S, Varela Moreiras G, Varela Mosquera G. Evolución de la nutrición. En: Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Coordinador: F Sanchez de Medina. A Gil (ed). Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Madrid 2010. p. 1-16.
18. Guamer F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp* 2007;22(Supl 2):14-9.
19. Bengmark S, Gil A. Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos. *Nutr Hosp* 2006;21(suppl 2):73-86.
20. Mc Camish MA, Bounous G, Geraghty ME. History of Enteral Feeding: Past and Present Perspectives. En: *Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding*. JL Rombeau, RH Rolandelli eds. WB Saunders Company 3 ed USA. 1997. Pg: 1-11.
21. Brown-Séquard CE. Feeding per rectum in nervous affections. *Lancet* 1878;1:144.
22. Bliss DW. Feeding per rectum: as illustrated in the case of the late President Garfield and others. *Med Red*. 1882;22:64.
23. Álvarez Hernández J, Peláez Torres N, Muñoz Jiménez A. Utilización clínica de la Nutrición Enteral. *Nutr Hosp* 2006;21(Suppl 2):87-99.
24. Pérez de la Cruz AJ, Abilés J, Pérez Abud R. Perspectivas en el diseño y desarrollo de productos de nutrición enteral. *Nutr Hosp*. 2006;21 (Supl 2):100-10.
25. Gómis Muñoz P, Valero Zanuy MA. Nutrición Parenteral. En: Tratado de Nutrición. Tomo IV. A Gil (ed). Coordinadores: M Planas, J Alvarez, JM Culebras, A García de Lorenzo, M León, J Maldonado, A Mesejo, JC Montejo. Editorial Médica Panamericana S.A. 2010. pp. 144-69.
26. Fernández Marcial V. Sociedad de la Información y organización del conocimiento en la formación de los gestores de la información-Organización del conocimiento en sistemas de información y documentación. En: *Actas del III Encuentro de Sociedad Internacional para la Organización del Conocimiento –España*. 19 al 21 de noviembre. Zaragoza, España: Sociedad Internacional para la organización del Conocimiento. 1999. p. 211-2.
27. Heilman JM, Kemman E, Bonert M, Chatterjee A, Ragar B, Beards GM et al. Wikipedia: a key tool for global public health promotion. *J Med Internet Res*. 2011;13(1):e 14.

28. Cabrera Hernández L. Web2.0: Wikipedia como fuente de información sobre las Ciencias de la alimentación y de la nutrición. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. Alicante 2013.
29. Del Olmo D, Alcazar V, López del Val T. Nutrición basada en la evidencia presente, limitaciones y futuro. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(supl 2):2-7.
30. Font D, Piqué JM, Guerra F, Rodés J. Implantación de la gestión clínica en la organización hospitalaria. *Med Clin (Barc).* 2008;130:351-6.
31. Bodenheimer T. Coordinating care. A perilous journey through the health care system. *N Eng J Med.* 2008;358:1064-71.
32. Resolución ResAP(2003)3 Sobre Alimentación y Atención Nutricional en Hospitales (Aprobado por el Comité de Ministros el 12 de noviembre de 2003 durante la reunión número 860 de los representantes de los ministros) CONSEJO DE EUROPA COMITE DE MINISTROS. Disponible en: <https://wcm.coe.int/rsi/CM/index.jsp>.
33. García Luna PP, Pereira Cunill JL, Botella Romero F, Olveira Fuster G. Creación y desarrollo de una unidad de nutrición clínica y dietética y su papel multidisciplinar. En: *Gestión en Nutrición Clínica*. J Álvarez y PP García Luna eds. Editorial Glosa SL. Barcelona 2009. p. 165-76.
34. Naylor CJ, Griffiths RD, Fernandez RS. Does a multidisciplinary total parenteral nutrition team improve patient outcomes? A systematic review. *JPEN* 2004;28:251-8.
35. Rabat Restrepo JM^a, Rebollo Pérez I. Gestión por procesos: el Proceso de Nutrición en Andalucía. En: *Gestión en Nutrición Clínica*. J Álvarez y PP García Luna eds. Editorial Glosa SL. Barcelona 2009. p. 177-98.
36. Libro Blanco de la Comisión "Juntos por la salud: un planteamiento estratégico para la UE (2008-2013)". (2008/0000(INI) (Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?language=ES&reference=A6-0350/2008>).
37. Estrategia NAOS para la nutrición, ejercicio físico y alimentación para prevenir la obesidad. Agencia de Seguridad Alimentaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. (Disponible en: <http://www.naos.aesan.mssi.gob.es/naos/ficheros/estrategia/estrategianaos.pdf>)
38. Ljungqvist O and de Man F. Under nutrition – a major health problem in Europe. *Nutr Hosp.* 2009; 24:368-70.
39. The Prague declaration: stop disease-related malnutrition. (Accessed November 25, 2010 (http://www.european-nutrition.org/files/pdf_pdf_66.pdf))
40. Planas Vilà M, Álvarez Hernández J, Gracia de Lorenzo A, Celaya Pérez S, León Sanz M, García-Lorda P, Brosa M. The Burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES[®] study. *Nutr Hosp.* 2012;25(6):1020-4.
41. Álvarez Hernández J, Planas Vilà M, León Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya Pérez S, García-Lord p, Araujo K, Sarto Guerri B of The PREDyCES[®] researchers. *Nutr Hosp.* 2012;27(4): 1049-59.
42. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K, the multidisciplinary consensus work team on the approach to hospital malnutrition in Spain. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp.* 2011;26(4):701-10.
43. Joint Programming Initiative. A Healthy Diet for a Healthy Life (JPI HDHL). (Disponible en: <https://www.healthydietforhealthylife.eu/>)



vegenat®

Nutrición Clínica en Medicina

Revista científica dedicada a la revisión de temas relevantes
en el área de la Nutrición Clínica y la Alimentación

www.nutricionclinicaenmedicina.com



Obra acreditada por



**Sociedad Andaluza
de Nutrición Clínica y Dietética**