

[r e v i s i ó n]

La dieta reducida en FODMAP: ventajas y controversias

Marisa Canicoba¹ y Victoria Nastasi²

¹Licenciada en Nutrición. Dpto. de Alimentación. Hospital Nacional "Prof. A. Posadas". El Palomar, Provincia de Buenos Aires. Argentina. ²Licenciada en Nutrición. Unidad de Alimentación y Dietoterapia. Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Ramón Carrillo". Ciudadela, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Palabras clave

FODMAP, síndrome de intestino irritable, microbiota, enfermedad inflamatoria intestinal, nutrición enteral

>>RESUMEN

En las últimas décadas se ha observado que ciertos componentes de los alimentos pueden contribuir a los Síntomas Gastrointestinales (GI). Recientemente, la literatura ha prestado especial atención al enfoque de la dieta reducida en Hidratos de Carbono de Cadena Corta (HCCC) fermentables: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polialcoholes fermentables (su expresión en inglés: Fermentable Oligisaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols, forman el acrónimo FODMAP), con el fin de controlar los síntomas GI, el cual ha sido estudiado principalmente en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII).

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura publicada sobre el efecto de la dieta reducida en FODMAP (DRF) en el manejo de los síntomas GI; para ello se han consultado bases de datos electrónicas, como PubMed, y revistas oficiales de las principales sociedades científicas competentes en la materia. Siempre que ha sido posible, se han seleccionado revisiones sistemáticas y estudios de intervención.

La absorción deficiente, el efecto osmótico y la fermentación bacteriana de los FODMAP en el intestino son fenómenos normales, y la aparición de síntomas (tales como distensión, dolor abdominal y alteración de la motilidad intestinal) se producirá si la respuesta subyacente es exagerada.

La implementación de la DRF requiere de una etapa de restricción de los mismos, seguida por una de reintroducción. El asesoramiento dietético por parte de un licenciado en nutrición sobre la DRF es indispensable para su eficacia, implementando un determinado tiempo de consulta, junto con medios escritos y visuales adecuados para explicar a los pacientes los principios de la misma y evitar el riesgo de un aporte nutricional inadecuado.

De la revisión realizada se puede concluir que la restricción de alimentos que contienen un elevado aporte de FODMAP podría ser una oportunidad para mejorar los síntomas GI en pacientes con SII, aunque se requiere de mayor evidencia para poder recomendar la DRF como tratamiento de primera línea. Asimismo, la restricción de FODMAP resulta prometedora en el control de los síntomas GI presentes en la Dispepsia Funcional (DF), la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), la Gastroparesia (GP),

Correspondencia

Marisa Canicoba. Licenciada en Nutrición. Dpto. de Alimentación. Hospital Nacional "Prof. A. Posadas". El Palomar, Provincia de Buenos Aires. Argentina.
E-mail: marisa.canicoba@gmail.com

la Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC), la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y los episodios de diarrea asociados a la nutrición enteral. El impacto a largo plazo de la restricción de FODMAP sobre la microbiota intestinal es aún desconocido.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 20-39
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5035

>> ABSTRACT

Key words

FODMAPs, irritable bowel syndrome, microbiota, inflammatory bowel disease, enteral nutrition

In recent decades, it has been observed that certain food components can contribute to gastrointestinal (GI) symptoms. Recently, the literature has paid special attention to the approach of the diet reduced in fermentable short-chain carbohydrates: Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols (FODMAP), in order to control GI symptoms, which has been studied mainly in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS).

The aim of this paper is to review the literature on the effect of the Low FODMAP Diet (LFD) on the management of GI symptoms; for that we have consulted electronic databases, such as PubMed, and official journals of the main scientific societies competent in the matter. Always that it was possible, intervention studies and systematic reviews were selected.

Malabsorption, osmotic effects and bacterial fermentation of FODMAPs in the intestine are normal phenomena, where the appearance of symptoms (such as bloating, abdominal pain and altered bowel motility) will occur if the underlying response is exaggerated.

The implementation of a LFD requires a phase of restriction, followed by reintroduction. Dietary advice from a dietitian on the LFD is essential to its effectiveness, implementing a certain period of consultation, together with appropriate written and visual media to explain its scientific basis to patients and avoid the risk of nutrition inadequacy.

Could be conclude from the conducted review that the restriction of foods containing a high content of FODMAPs could be an opportunity to improve GI symptoms in patients with IBS, although it requires further evidence to recommend the LFD as first-line treatment. Also, restricting FODMAPs is promising in the control of GI symptoms present in Functional Dyspepsia (FD) Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), Gastroparesis (GP), Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS), Inflammatory Bowel Disease (IBD) and episodes of diarrhea associated with enteral nutrition. The long-term impact FODMAPs restriction on intestinal microbiota is still unknown.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 20-39
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5035

INTRODUCCIÓN

Se estima que los Trastornos Gastrointestinales Funcionales (TGIF), tales como la Dispepsia Funcional (DF), el Síndrome de Intestino Irritable (SII), y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), aquejan hasta el 30% de la población adulta en los países occidentales. Se tratan de trastornos que, a la fecha, no han sido explicados por anomalías estructurales o bioquímicas, y se caracterizan por síntomas Gastrointestinales (GI) recurrentes como: distensión, dolor abdominal, plenitud, meteorismo, náuseas y

diarrea, siendo motivo de una gran parte de las consultas en la atención primaria y en la práctica gastroenterológica¹. El dolor abdominal es uno de los principales motivos de consulta médica, estimando 15,9 millones de consultas anuales en Estados Unidos². Los datos disponibles actuales señalan un aumento en la incidencia y prevalencia de los TGIF, con elevadas tasas en países del este de Europa y regiones de Europa occidental. Tanto los costos directos asociados a las visitas médicas frecuentes, tratamientos médicos, aumento de complicaciones, y hospitalizaciones, así como los indirectos referidos al ausentismo

laboral, la pérdida de productividad y la discapacidad personal, ejercen una considerable carga socioeconómica^{3,4}.

Es conocida la asociación entre la ingesta de alimentos y la aparición de síntomas GI, siendo el plan de alimentación el recurso adecuado para controlar y modificar los procesos de enfermedad, de manera independiente de su rol nutricional⁵, como es el caso de la Dieta Reducida en FODMAPs (DRF). El acrónimo "FODMAP", el cual surgió en la Universidad de Monash, Australia, corresponde a la expresión en inglés: "Fermentable Oligisaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols" (Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polialcoholes Fermentables)⁶.

Se considera que estos Hidratos de Carbono de Cadena Corta (HCCC) fermentables comparten tres propiedades funcionales, las cuales contribuyen a agravar los síntomas en los TGIF y, más aún, en el SII. En *primer lugar*, son pobremente absorbidos en el intestino delgado, es decir, existe una absorción deficiente en virtud de los mecanismos epiteliales de transporte lento, de baja capacidad (monosacáridos), menor actividad de las hidrolasas del borde en cepillo (disacáridos), ausencia de hidrolasas (oligosacáridos), o el tamaño de las moléculas no es el propicio para difundir (polialcoholes). En *segundo lugar*, son moléculas pequeñas y osmóticamente activas, por lo que aumentan el contenido hídrico luminal, alterando la motilidad intestinal. Por *último*, son rápidamente fermentados por bacterias intestinales, con la consecuente producción de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) tales como ácido butírico y gases como dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄) e hidrógeno (H₂). Éste último difunde junto al metano al torrente sanguíneo, pudiendo ser cuantificado mediante un método no invasivo: la Prueba de Hidrógeno en el Aire Espirado (PHAE)^{7,8}. La misma ha sido ampliamente utilizada por más de 40 años en el diagnóstico de distintos trastornos (como por ejemplo: intolerancia a la lactosa, malabsorción de hidratos de carbono, sobrecrecimiento bacteriano intestinal), teniendo una buena relación coste-efectividad⁹. A pesar de su uso generalizado y la practicidad del procedimiento, existe una falta de uniformidad en cuanto a la interpretación de los resultados de la PHAE^{10,11}.

La razón de la generación de los síntomas tras la ingesta de FODMAPs en un individuo, es la res-

puesta del Sistema Nervioso Entérico (SNE) a la distensión luminal (debido a la hipersensibilidad visceral, la producción de gas excesivo relacionada con la naturaleza de la microbiota residente, o disturbios en la motilidad), y no debido a que los fenómenos ocasionados por la misma sean anormales o se traten de una afección patológica^{7,12,13,14}.

Las modificaciones producidas por los alimentos sobre la estructura y / o función de la microbiota, podrían alterar la función del SNE, los eventos inmunológicos de las mucosas, el perfil metabólico, e incluso la función cerebral¹⁵ (Figura 1). La modulación de la ingesta de alimentos, tanto en volumen como en tipo, puede ser una estrategia para lograr el control de los síntomas GI.

DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS FODMAPs

La comprensión del efecto de los FODMAPs en el intestino es fundamental para realizar una *adecuada aplicación* de la dieta⁷.

No todos los HCCC forman parte de los FODMAPs, sólo aquellos que son fermentables a causa de su absorción deficiente en el intestino

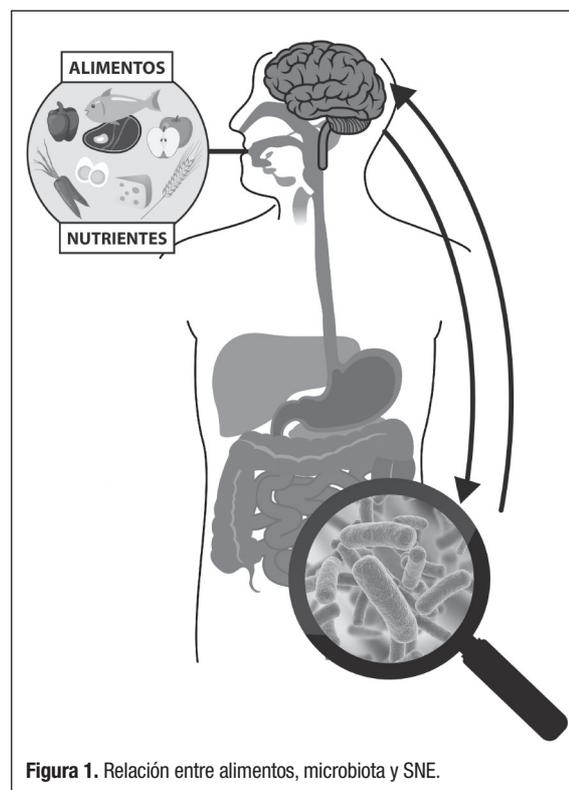


Figura 1. Relación entre alimentos, microbiota y SNE.

delgado, ya sea por las características de los mecanismos de transporte o por la actividad enzimática disminuida. De acuerdo a las propiedades funcionales que poseen, los FODMAPs incluyen: Fructosa, Lactosa, Fructooligosacáridos (FOS), Galactooligosacáridos (GOS) y Polialcoholes (Tabla I). Cada uno de ellos comprende características específicas en su hidrólisis y absorción:

Fructosa: se presenta en la luz intestinal como una hexosa libre (monosacárido) donde es absorbida por el transportador GLUT-5, presente en la membrana apical de los enterocitos, el cual tiene una baja capacidad de absorción. Cuando la fructosa se encuentra junto con la glucosa, la eficiencia de la absorción es mayor (alrededor del 85%). Se considera que esta absorción, está relacionada con la utilización del transportador GLUT-2 en la membrana apical, permitiendo la absorción de hexosas. Este mecanismo adaptativo a distintas concentraciones de glucosa, ase-

gura la máxima utilización de nutrientes^{6,16}. Por consiguiente, la malabsorción de fructosa se manifiesta cuando la misma se encuentra libre, en exceso respecto a la glucosa, hecho que fue observado por Murray et al.¹⁷ a través de imágenes por resonancia magnética. Se estima que el 30% de la población presenta malabsorción de fructosa^{18,19}, siendo su prevalencia mayor en sujetos con TGIF que en aquellos sanos²⁰; sin embargo, Goebel-Stengel et al.⁸ observaron un valor superior (64%). La capacidad de absorber la fructosa libre varía ampliamente entre los individuos. Si la absorción de la fructosa es eficaz, la restricción de alimentos ricos en fructosa libre de la dieta es innecesaria. Por lo tanto, es recomendable identificar aquellos que poseen la capacidad de absorber completamente una carga de fructosa, lo cual se puede lograr a través de la PHAE⁷.

Lactosa: este disacárido es hidrolizado por la lactasa en glucosa y galactosa para su poste-

TABLA I. HIDRÓLISIS Y ABSORCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE CADENA CORTA (HCCC)

HCCC	Absorción/Hidrólisis en el intestino delgado
Monosacáridos	
Glucosa	Absorción activa (rápida)
Fructosa	Absorción activa (lenta en exceso de glucosa)
Galactosa	Absorción activa (rápida)
Disacáridos (2 monómeros)	
Sacarosa (glucosa+fructosa)	Hidrolizada
Lactosa (glucosa+galactosa)	Hidrolizada (si hay actividad de la enzima lactasa)
Maltosa, Isomaltosa	Hidrolizada
Oligosacáridos (3 a 10 monómeros)	
Maltooligosacáridos: Maltodextrina (glucosas)	Hidrolizada
GOS: Rafinosa (glucosa+galactosa+fructosa), Estaquiosa (glucosa+2xgalactosa+fructosa)	No hidrolizada
FOS: Inulina (polímero de fructosa, con glucosa terminal)	No hidrolizada
Isomaltooligosacáridos (Glucosa con otros monosacáridos)	Parcialmente hidrolizada
Polialcoholes	
Sorbitol; Manitol; Xilitol; Maltitol	Absorción pasiva
FOS: Fructooligosacáridos GOS: Galactooligosacáridos Adaptado de: Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR ¹³ .	

rior absorción. La prevalencia de malabsorción de lactosa presenta una amplia variación (2% al 90%) entre los distintos grupos étnicos y países. Al menos la mitad de los sujetos con SII presentan malabsorción de lactosa, la cual podría estar acompañada de intolerancia a otros hidratos de carbono²¹.

FOS y GOS: ambos son oligosacáridos y están compuestos por 3 a 10 monosacáridos. El término fructanos o FOS se refiere a polímeros de fructosa lineales o ramificados, presentes en distintos alimentos tales como verduras, frutas y cereales. La adición de FOS en los alimentos, por parte de la industria alimentaria, se ha incrementado en función de sus efectos prebióticos. Debido a que el intestino delgado carece de hidrolasas capaces de actuar sobre los fructanos en sus enlaces β 1-2, no pueden ser transportados a través del epitelio ni absorbidos en su totalidad, siendo fermentados por la microbiota que coloniza el intestino distal. Los galactanos o GOS se encuentran principalmente en las legumbres. Al igual que los FOS, no sufren una hidrólisis enzimática en el intestino, siendo más del 90% fermentado en el colon⁷.

Polialcoholes: comprenden el sorbitol, xilitol, manitol y maltitol, y se encuentran ampliamente distribuidos en distintos alimentos. No poseen un sistema de transporte activo en el intestino delgado por lo cual son absorbidos por difusión pasiva, mecanismo que suele ser deficiente, acentuándose cuando el sorbitol se encuentra junto con la fructosa^{7,13,20}.

IMPLEMENTACIÓN DE LA DIETA REDUCIDA EN FODMAPs

Sobre la base de los principios fisiológicos de los FODMAPs, mencionados anteriormente, se confeccionó una lista de alimentos potencialmente problemáticos, utilizando tablas de composición de alimentos provenientes de la Autoridad Nacional Australiana de Alimentos, el Departamento de Agricultura de Estados Unidos y artículos de revistas científicas^{22,23}. Los alimentos reducidos en FODMAPs tienen valores de corte arbitrarios para el contenido de fructosa y fructanos, a partir de los cuales se considera que representan un riesgo para la inducción de síntomas (más de 0,5 g de fructosa en exceso de glucosa por cada 100 g de alimento, más de 3 g de fructosa en una porción promedio independientemente de la cantidad de glucosa, y más de 0,2 g de fructanos por porción)^{7,24}.

Existe escasa información sobre el contenido de FODMAPs de las dietas habituales. Halmos et al.²⁵ estimaron que el contenido promedio de la dieta australiana es de 23,7 g/día, con un rango de 16,9-30,6 g. En relación a la ingesta de FODMAPs en la población con SII, Liljebo et al.²⁶ observaron en Suecia, mediante un registro alimentario de cuatro días, que era de 30,9 g/día. En la siguiente tabla II se puede observar el contenido en FODMAPs de los distintos alimentos^{7,14,24}.

La implementación de la DRF incluye dos etapas:

1. Fase de Restricción: suele tener una duración de 6 a 8 semanas e incluye la restricción estricta de todos los alimentos ricos en FODMAPs para obtener alivio de los síntomas GI. Algunos aspectos a tener en cuenta en la implementación:

- Identificación de los hábitos alimentarios cualitativos y cuantitativos del paciente, y estilo de vida, con el fin de conocer los FODMAPs a los que se encuentra expuesto el paciente diariamente.
- Explicación de las bases científicas de la malabsorción de FODMAPs y su subsecuente fermentación, de manera de lograr una mejor comprensión de la elección de alimentos y aumentar la probabilidad de adherencia a la DRF.
- Instrucción dietética específica basada en la tabla de composición de los alimentos, confeccionada acorde al contenido de FODMAPs.
- Discusión de técnicas para el manejo de situaciones donde la preparación de comidas no puede ser controlada, como por ejemplo comidas fuera del hogar²⁷.

2. Fase de Exposición: en esta etapa, se orienta a los pacientes a introducir los alimentos restringidos en la etapa anterior, eligiendo aquellos que contengan un tipo de FODMAP a la vez, para así determinar la tolerancia cuali-cuantitativa de cada paciente. Esto permite la individualización de su alimentación, y descubrir los desencadenantes alimentarios, con el fin de mantener la variedad alimentaria y evitar restricciones innecesarias, mientras se mantiene el control de los síntomas alcanzado en la primera etapa (Figura 2)^{12,13,14,28}.

TABLA II: FUENTES ALIMENTARIAS DE FODMAPs

Grupos de alimentos	Alimentos con elevado contenido de FODMAPs*	FODMAP presente	Alimentos con bajo contenido de FODMAPs
Lácteos	Crema de leche, helado de crema, leche, quesos blandos, yogur	Lactosa	Leche deslactosada, quesos camembert, cheddar, cottage, duros, mozzarella, de cabra
Frutas	Almendra, castaña de cajú, caqui, cereza, ciruela, ciruela desecada, damasco, dátil, durazno, frutas enlatadas en jugo natural, granada, higo, jugo de frutas, mango, manzana, orejon, pasa de uva, pelón, pera, pistacho, sandía	Exceso de fructosa, oligosacáridos, polialcoholes	Arándano, ananá, avellana, banana, banana desecada, frambuesa, frutilla, kiwi, macadamia, mandarina, maní, maracuyá, melón, mora, naranja, nuez pecan, papaya, pomelo, semillas de girasol, chía, calabaza, sésamo, uva
Vegetales	Ajo, alcaucil, apio, arveja, batata, brócoli, calabaza, cebolla, choclo, coliflor, espárrago, mandioca, puerro, remolacha, repollo verde, setas	Oligosacáridos, polialcoholes	Acelga, alfalfa, berenjena, brote de soja, chaucha, espinaca, hinojo, hojas de cebolla de verdeo, lechuga, limón, lima, morrón, nabo, papa, pepino, rábano, repollo chino, repollo colorado, repollo de bruselas, tomate, zanahoria, zucchini
Cereales	Trigo, centeno, cebada, amaranto (y sus derivados)	Oligosacáridos	Libres de gluten y derivados: almidón de maíz, avena, arroz, maíz, mijo, sorgo, quinoa
Legumbres	Garbanzo, lenteja, poroto rojo, soja	Oligosacáridos	Tofu
Dulces	Edulcorantes que terminan en “-ol” (E968, E953, E966, E965, E421, E420, E967), JMAF (Jarabe de Maíz de Alta Fructosa), miel	Exceso de fructosa, polialcoholes	Azúcar, edulcorantes que no terminan en “-ol” (E950, E951, E952, E960, E959, E961, E954, E962, E955, E957), glucosa
Bebidas	Bebida de soja, jugos industrializados, ron, vino blanco		Bebida de arroz, de avellana, de avena, jugo de arándanos, cerveza, vino tinto, vodka, whisky
Grasas y aceites	-		Aceite de canola, oliva, girasol, maíz, manteca, margarina

FODMAPs: Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polialcoholes Fermentables
 * Alimentos con elevado contenido de FODMAPs: valores superiores a 0,5 g de fructosa en exceso de glucosa por cada 100 g de alimento, 3 g de fructosa en una porción promedio independientemente de la cantidad de glucosa, y 0,2 g de fructanos por porción^{7,24}.
 Adaptada de: Gibson PR⁷, Barrett JS¹⁴, Shepherd SJ²⁴.

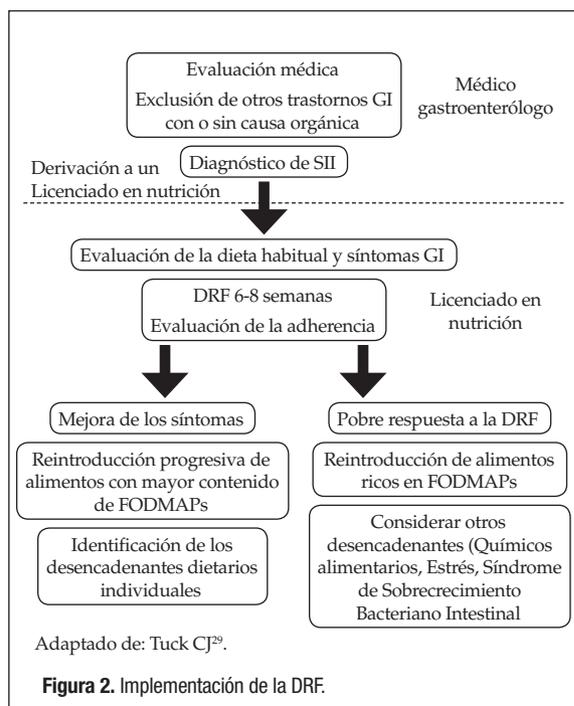
¿LA DIETA REDUCIDA EN FODMAPs PUEDE DISMINUIR LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES?

Síndrome de Intestino Irritable

La fisiopatología del SII es muy compleja, con una prevalencia del 10 al 20%^{30,31}, en donde interactúan diversos factores, produciendo síntomas crónicos y comorbilidades^{32,33,34}. Los síntomas del SII ejercen un impacto negativo significativo en la calidad de vida, afectando las relaciones tanto en el área laboral, como familiar y social. En con-

secuencia, el SII es responsable de una considerable morbilidad, así como una carga económica significativa en todo el mundo, y en particular, en la sociedad occidental.

En ausencia de un biomarcador fiable y validado, los criterios diagnósticos de Roma III permiten definir el SII. Éstos incluyen la presencia de dolor abdominal recurrente durante más de 3 días por mes en los últimos 3 meses, junto con 2 o más de las siguientes características: a) mejora con la defecación; b) alteraciones en la frecuencia de las deposiciones; y c) alteraciones



en la consistencia de las deposiciones. En cuanto a la duración de las molestias, hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico³⁵.

Se ha postulado que los síntomas del SII son resultado de la hipersensibilidad visceral, la alteración de la motilidad intestinal, factores genéticos, ambientales y psicológicos, y/o una desregulación en el eje cerebro-intestino. Además de estos factores, la infección bacteriana, la alteración de la función inmune intestinal, y la inflamación crónica de bajo grado de la mucosa, han sido sugeridos como posibles mecanismos patogénicos, en los que la microbiota intestinal podría tener un rol importante, pero no puede ser completamente descrito. Algunos pacientes comienzan a reportar síntomas correspondientes al SII, luego de episodios de gastroenteritis infecciosa, con el consiguiente uso de antibióticos, lo que sugiere una asociación entre el SII y la activación de la inmunidad y la inflamación de la mucosa causada por la alteración de la microbiota³⁶.

La asociación entre el consumo de alimentos y la inducción de sintomatología ha sido referida por un 70% de los sujetos con SII³⁷. Distintas modificaciones en la dieta han sido propuestas en el

tratamiento del mismo; tal es el caso de la dieta libre de aditivos, baja en salicilatos y aminas, la cual no ha sido evaluada vastamente^{12,32,38}, y de la restricción de algún tipo de FODMAP (como fructosa, con o sin sorbitol, y lactosa), cuyo éxito limitado se cree que se debe a la restricción parcial de FODMAPs, y no de todos ellos^{18,39}.

En los últimos años, diversas investigaciones fueron llevadas a cabo con el fin de conocer el efecto de la restricción global de FODMAPs de la alimentación sobre los síntomas GI (ver Tabla III). El estudio retrospectivo realizado en 2006 por Shepherd et al.²⁴, mostró que el 74% de los 62 sujetos con SII y malabsorción de fructosa presentó una reducción de los síntomas GI, observando una mejoría significativamente mayor en aquellos adherentes a la DRF que aquellos no adherentes (85% vs 36%; $p < 0,01$). Similares hallazgos obtuvieron De Roest et al.⁴⁰ en su estudio prospectivo zelandés ($n=90$ con SII) al emplear una DRF, y Staudacher et al.⁴¹, quienes señalaron una mayor eficacia por parte de la DRF respecto a la recomendación dietética estándar en el control de síntomas (86% vs 49%).

Asimismo, Bohn et al.⁴² compararon el efecto de una DRF con el de la recomendación dietética estándar sobre la sintomatología GI, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado ($n=67$), obteniendo resultados que difieren a los de Staudacher et al.⁴¹. Se formaron dos cohortes: la primera ($n=33$) recibió una DRF por 4 semanas, y la segunda ($n=34$) recibió la recomendación dietética estándar (indicación de un patrón de comidas regular, menos copiosas, reducción de la ingesta de grasas, fibra insoluble, cafeína y alimentos productores de gases como lentejas, repollo y cebolla). La severidad de los síntomas se redujo en ambos grupos (50% en la primera cohorte vs 46% en la segunda) durante la intervención, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,62$), concluyendo que tanto la DRF como la recomendación dietética estándar disminuyen los síntomas GI de manera efectiva, donde probablemente una combinación de ambas estrategias podría resultar beneficiosa.

El primer estudio doble ciego, aleatorizado, controlado se realizó en 2008, donde Shepherd et al.⁴³ implementaron una DRF sobre 25 sujetos con SII y malabsorción de fructosa, y se asignó al azar la introducción de dosis graduales (baja, media y alta; durante tres días cada una) de 4 sustancias diferentes (fructosa, fructanos, mez-

TABLA III: ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE LA POBLACIÓN ADULTA CON SII

Autores, Año de publicación, País	Diseño del estudio	Tamaño muestral, Intervención, Duración	Resultados
Shepherd, Gibson ²⁴ , 2006, Australia.	Retrospectivo, observacional	62 sujetos, DRF, promedio 14 meses	Reducción de los síntomas GI (74%).
Shepherd et al. ⁴³ , 2008, Australia.	Aleatorizado, doble ciego, controlado	25 sujetos, DRF y dosis de fructosa vs fructanos vs mezcla de fructosa y fructanos vs glucosa, 2 semanas	Los síntomas GI fueron significativamente mayores con fructosa, fructanos y la mezcla fructosa-fructanos vs glucosa.
Ong et al. ⁴⁴ , 2010, Australia.	Aleatorizado, doble ciego, cruzado	30 sujetos (15 sujetos, 15 controles), DRF (9 g/día) y Dieta elevada en FODMAPs (50 g/día), 2 días por dieta	Los FODMAPs inducen la producción de H ₂ intestinal y los síntomas GI y sistémicos en los sujetos con SII.
Staudacher et al. ⁴¹ , 2011, Inglaterra.	Prospectivo, observacional	82 sujetos, DRF y Recomendación dietética estándar (Guías NICE), 2-6 meses	Una DRF parece ser más eficaz que la recomendación dietética estándar en el control de los síntomas del SII, excepto en constipación.
De Roest et al. ⁴⁰ , 2013, Nueva Zelanda.	Prospectivo, observacional	90 sujetos, DRF indicada por un licenciado en nutrición, promedio 15,7 meses	La DRF muestra eficacia para el control de los síntomas en sujetos con SII a las 6 semanas.
Halmos et al. ⁴⁵ , 2014, Australia.	Aleatorizado, controlado, doble ciego, cruzado	30 sujetos, 8 controles, DRF (3,05 g/día) y Dieta control (promedio 23,7 g FODMAP/día), 21 días cada dieta	La DRF reduce eficazmente los síntomas GI en SII. En el grupo control, los síntomas fueron mínimos con ambas dietas.
Huamán et al. ⁴⁸ , 2014, España.	Prospectivo, unicéntrico	30 sujetos, DRF indicada por un licenciado en nutrición experto, 2 meses	Mejoría de los síntomas GI (80%) siendo la adherencia a la dieta un factor determinante.
Pérez y López et al. ⁵⁰ , 2015, México.	Prospectivo, experimental	31 sujetos, DRF, 21 días	Mejoría significativa de los principales síntomas incluyendo dolor, distensión y meteorismo luego de implementar la DRF.
Martin et al. ⁴⁹ , 2015, Inglaterra.	Prospectivo	100 sujetos, DRF, 4-8 semanas	62 sujetos presentaron alivio sintomático luego de implementar la DRF. De ellos, el 71% presentó alivio en los síntomas GI luego de 1 año, siendo la educación alimentaria fundamental en la efectividad a largo plazo.

SII: Síndrome de Intestino Irritable

FODMAPs: Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polialcoholes Fermentables

DRF: Dieta Reducida en FODMAPs

GI: Gastrointestinales

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

H₂: Hidrógeno

cla de fructosa y fructanos, y glucosa) en forma de bebidas saborizadas. Los síntomas GI evaluados (dolor abdominal, distensión, y meteorismo) fueron significativamente mayores con la ingesta de fructosa, fructanos y la mezcla fructosa-fructanos (70%, 77% y 79% respectivamente) que con la ingesta de glucosa (14%), infiriendo que la respuesta intestinal frente a la presencia de FODMAPs contribuye a la aparición de síntomas.

El segundo estudio con un diseño aleatorizado, doble ciego, cruzado, fue realizado por Ong et al.⁴⁴, en 2010, donde compararon los síntomas GI generados y los resultados obtenidos de la PHAE durante dietas bajas (9 g/día) y altas (50 g/día) en FODMAPs, las cuales fueron implementadas durante dos días cada una, en 15 sujetos sanos y 15 con SII, observando en ambos grupos niveles elevados de H₂ espirado cuando recibían la dieta elevada en FODMAPs. Los síntomas GI y el letargo fueron inducidos significativamente por la dieta alta en FODMAPs en sujetos con SII, mientras que los voluntarios sanos reportaron sólo aumento del meteorismo.

Este no se trató del único estudio que incluyó intervenciones de dietas con elevado y reducido contenido de FODMAPs. Halmos et al.⁴⁵, mediante un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, cruzado, investigaron el efecto de los síntomas GI de una DRF (3,05 g/día) en comparación con la dieta tradicional australiana (23,7 g/día), en 30 sujetos con SII y 8 sujetos sanos. Ambas dietas contenían gluten, aunque la DRF menor cantidad, debido a la restricción de alimentos como trigo, centeno y cebada. El contenido de fibra de ambas dietas fue igualado mediante el agregado diario de 3 g de psyllium y 5 g de almidón resistente a la DRF. Los sujetos con SII mostraron una reducción significativa en los síntomas GI cuando se encontraban bajo una DRF, en comparación a los síntomas presentados durante el periodo en el que recibían la dieta australiana. Por lo que los autores refieren que la investigación realizada proporciona un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de la DRF en el SII. No obstante, otros autores⁴⁶ han cuestionado algunos de sus aspectos metodológicos, tales como el tamaño y la selección muestral, el análisis estadístico empleado, la presencia de confusores en el mismo (gluten, psyllium, almidón resistente) y la falta de cegamiento en la mayoría de los sujetos (83%), no pudiendo llegar a la misma conclusión.

McIntosh et al.⁴⁷ observaron en su estudio canadiense prospectivo aleatorizado, el efecto de la DRF sobre los síntomas GI y la microbiota intestinal, mediante el uso de un cuestionario de evaluación de síntomas y la PHAE, respectivamente, sobre una muestra de 34 sujetos que presentaban SII, utilizando dos cohortes que recibieron intervenciones dietéticas distintas: DRF (n=16) y dieta elevada en FODMAPs (n=18) por un periodo de 3 semanas. Los sujetos recibieron de un licenciado en nutrición, en una sesión de 30 minutos, educación alimentaria sobre ambas dietas utilizando un registro de alimentos, listas de alimentos permitidos y aquellos que debían restringir, así como también opciones de menú. Las puntuaciones de los síntomas disminuyeron un 31,1% en la cohorte que recibió la DRF, no ocurriendo lo mismo en la segunda cohorte donde los síntomas se mantuvieron constantes. En ninguna de las cohortes se observaron cambios significativos en la producción de H₂. Del análisis realizado, los autores concluyen que una DRF implementada por un licenciado en nutrición puede generar una reducción significativa en la severidad de los síntomas GI luego de 3 semanas de implementación.

Los resultados de una reciente investigación⁴⁸, llevada a cabo en España, mediante un diseño prospectivo, unicéntrico, no controlado, indican que la DRF se asocia a una mejoría (80%) en los síntomas GI en sujetos con SII (n=30), si bien dicha eficacia clínica debe ser confirmada en estudios controlados y a largo plazo.

En el estudio de Martin et al.⁴⁹, realizado en Inglaterra, se investigó el efecto de la DRF sobre el control de los síntomas GI a largo plazo así como la adherencia a la restricción de FODMAPs en el transcurso del tiempo. A partir de una muestra de 100 sujetos con SII, 62 de los mismos refirieron presentar alivio sintomático luego de implementar la DRF por 4 a 8 semanas. De ellos, el 71% (44/62 sujetos) continuó presentando mejoría de los síntomas GI al año de la reintroducción de FODMAPs, de los cuales 42 sujetos continuaban evitando alimentos ricos en FODMAPs por lo menos el 50% de las veces. Los autores concluyen que la educación alimentaria sobre una DRF resulta útil en el control de los síntomas GI a largo plazo.

De manera similar al estudio español mencionado, Pérez y López et al.⁵⁰, implementaron una DRF durante 21 días sobre una muestra de 31

sujetos mexicanos que presentaban SII, observando al cabo de este periodo, una disminución en la escala de los síntomas GI (dolor abdominal, distensión y meteorismo), encontrando que el 70,9% de los individuos obtuvieron algún grado de satisfacción con la DRF.

La microbiota intestinal presenta diferencias entre individuos⁵¹ e impacta sobre el estado nutricional⁵². Se ha observado que algunos sujetos con SII presentan sobrecrecimiento bacteriano, el cual se encuentra vinculado al incremento de la permeabilidad intestinal y el dolor abdominal^{38,53}. Staudacher et al.⁵⁴ investigaron el efecto de la restricción de FODMAPs sobre la microbiota, observando una menor proporción de bifidobacterias, sin modificación en el total de bacterias luminales, y una mejoría en el control de síntomas (68%). Posteriormente, Halmos et al.²⁵ obtuvieron resultados similares a partir de su investigación, no siendo así en el caso de Pedersen et al.⁵⁵, quienes no encontraron diferencias significativas en la microbiota de sujetos con EII y SII al implementar una DRF. Esta dieta podría tener un impacto negativo sobre la microbiota al modificar los productos de fermentación. No obstante, actualmente, se carece de análisis detallados sobre la composición de la microbiota, funcionalidad y productos de fermentación en relación a la reducción de FODMAPs y la generación de síntomas⁵⁶.

Varios estudios han señalado los beneficios terapéuticos del uso de probióticos en comparación con placebo en el control de síntomas GI en sujetos con SII. Se ha observado que éstos reducirían la distensión abdominal y el meteorismo, asimismo, ciertas cepas pueden disminuir el dolor y proporcionar además un alivio general⁵⁷. Pedersen et al.⁵⁸ compararon el efecto de la DRF y el probiótico *Lactobacillus Rhamnosus* GG (LGG) en sujetos con SII hallando que ambos indujeron el alivio en la sintomatología. En el reciente estudio aleatorizado, controlado, realizado por Staudacher et al.⁵⁹, se investigó el efecto de la implementación de una DRF junto con un probiótico sobre la respuesta sintomática comparado con una dieta placebo la cual era equitativa a la dieta habitual en su contenido de nutrientes y FODMAPs. Los sujetos con SII (n=95) fueron asignados al azar a una DRF o a una dieta placebo, y al probiótico multicepa VSL#3 o placebo, por 4 semanas en un diseño factorial 2x2. Observaron una mayor proporción de sujetos que referían alivio en la

severidad de los síntomas GI (dolor abdominal, distensión y diarrea) con una DRF vs dieta placebo (57% vs 38%) y con el probiótico vs placebo (57% vs 37%). El beneficio de combinar la DRF con probióticos es aún desconocido, por lo que se requieren futuras investigaciones sobre este tratamiento concomitante probiótico.

Las investigaciones sobre el uso de la DRF en la población pediátrica son escasas. En el estudio doble ciego, aleatorizado y cruzado, realizado por Chumpitazi et al.⁶⁰ en EEUU, sobre una muestra de 33 niños (7 a 17 años) con SII, se implementó una DRF que contenía 0,15 g/kg/día de FODMAPs (máximo 9 g/día) durante dos días, y luego de un periodo de 5 días, se implementó una segunda dieta (Dieta Americana Infantil Habitual) la cual contenía 0,7 g/kg/día de FODMAPs (máximo 50 g/día) durante dos días. Observaron que los niños presentaron menor frecuencia de dolor abdominal y menor producción de H₂ durante el periodo en el que recibieron la DRF, ocurriendo un efecto contrario cuando recibían la dieta elevada en FODMAPs, sin modificación en la producción de metano entre las dos intervenciones dietéticas. Asimismo, observaron que aquellos que presentaron mejoría en los síntomas GI, poseían una microbiota con mayor capacidad sacarolítica, por lo que podría ser un biomarcador de quienes responderán notablemente a la restricción de FODMAPs. De modo similar, Escobar et al.⁶¹, con un tamaño muestral mayor (n=222), señalaron que el 76,9% presentaron una mejora de los síntomas GI al implementar una dieta reducida en fructosa, concluyendo que la misma podría ser un enfoque terapéutico efectivo en dicha población. Pese a las investigaciones mencionadas, se requieren más estudios para poder realizar inferencias respecto al uso de la DRF en niños con SII.

Existe un creciente conjunto de evidencia que señala la eficacia del uso de la DRF en sujetos con SII, particularmente en aquellos con predominio de distensión abdominal⁶². En países como Australia e Inglaterra, el efecto de la DRF en el manejo de la sintomatología en SII es una terapéutica ampliamente estudiada, y se encuentra en aumento en EEUU y otros países de Europa⁶³. Cabe señalar que las directrices de la Asociación Dietética Británica⁶⁴ para el tratamiento dietético del SII, han establecido como recomendación de grado B, el uso de la DRF en sujetos con SII.

En la implementación de la DRF, es de suma importancia conocer en detalle el contenido de FODMAPs de los alimentos comúnmente consumidos en cada país, teniendo en cuenta que ciertos alimentos que no se encuentran en Australia, pueden no haber sido evaluados completamente⁶³.

Dispepsia Funcional

Los síntomas de los pacientes con DF se originan primariamente a partir del SNE, siendo el regulador fundamental de múltiples funciones del tracto GI, tales como la secreción, la motilidad, el flujo sanguíneo y el trofismo de la mucosa intestinal. En condiciones normales, el SNE responde a estímulos de baja intensidad que se producen en la luz intestinal, principalmente a través de receptores de presión (mecano-receptores) y receptores químicos (químio-receptores). Los estímulos intensos desencadenarán sensaciones molestas o dolorosas y producirán alteraciones en el tránsito intestinal, mientras que aquellos leves tendrán pocos efectos sobre el mismo.

En la mayoría de los sujetos con TGIF existe una alteración en la relación entre la intensidad de los estímulos, la percepción (hallazgo característico de la hipersensibilidad visceral) y la respuesta de la motilidad intestinal. De esta manera, los estímulos de baja intensidad pueden ser percibidos como dolorosos y generar alteraciones en la motilidad. En los pacientes con DF, la frecuencia de la percepción de intolerancia a alimentos es al menos dos veces mayor que en el resto de la población⁶⁵, aunque los estudios sobre dicha temática son limitados.

Se han señalado diferencias entre los sujetos con DF y aquellos sanos en la capacidad de tolerar ciertos tipos de alimentos, incluyendo los HCCC fermentables. Sobre la base de los conceptos de distensión luminal, hipersensibilidad visceral y estímulos químicos del SNE, los FODMAPs son un posible desencadenante dietético, que podrían inducir síntomas GI en sujetos con TGIF⁶⁶.

El estudio de la influencia de la microbiota gástrica sobre los TGIF es incipiente. Originalmente se consideraba que el ambiente ácido gástrico era hostil para las bacterias, excepto para las especies de *Helicobacter* con capacidad de prosperar en un medio ácido. Estudios recientes⁶⁷

han mostrado sorprendentes resultados, observando una abundante cantidad de otros géneros de bacterias en este sitio. La atrofia gástrica puede modificar la microbiota de dicho órgano, y la pérdida de ácido gástrico puede generar modificaciones en la microbiota colónica, con la colonización de niveles significativamente elevados de dos géneros orofaríngeos, como: *Veillonella* y *Lactobacillus*⁶⁸. La alteración de la microbiota intestinal podría modificar la respuesta del SNE a los estímulos generados por la presencia de ciertos componentes de los alimentos, entre ellos los FODMAPs.

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Los mecanismos implicados en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) son: la alteración de la barrera antirreflujo (relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI)) y de la integridad de la mucosa, el alto grado de reflujo proximal, y la hipersensibilidad esofágica⁶⁹.

Algunos hidratos de carbono pueden tener un rol en la patogénesis de la ERGE, por ejemplo aquellos que no son digeridos y son fermentados por la microbiota intestinal, pero esto aún no ha sido completamente investigado. Se ha postulado que la presencia de AGCC, provenientes de la fermentación bacteriana colónica, podría influir en la regulación de la motilidad gástrica y la función del EEI, sin embargo, los mecanismos involucrados son desconocidos. Algunos estudios⁷⁰⁻⁷⁴, sugieren que ciertos neuropéptidos, como el péptido similar al glucagón-1 y el péptido YY, los cuales se encuentran en las células endócrinas L del intestino distal, poseen efectos inhibidores sobre la motilidad gástrica, mientras que otros autores, no encontraron evidencia de los efectos mencionados⁷⁵. Asimismo, la colecistoquinina podría estar involucrada en la ERGE, debido al aumento de la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI y la disminución de la presión sobre el mismo en el periodo posprandial⁷⁶.

Piche et al.⁷⁵ plantearon la hipótesis de que la fermentación bacteriana luego de la administración de FOS, puede influenciar en la función del EEI en sujetos sintomáticos que presenten ERGE. Para ello, llevaron a cabo una investigación con diseño prospectivo, cruzado, en donde todos los sujetos de la muestra (n=9) recibieron una dieta baja en residuos (contenido de fi-

bra menor a 10 g/día); luego un grupo recibió 19,8 g de FOS y el otro un placebo durante 7 días. Al finalizar esta primera etapa, y después de un periodo de 21 días de no recibir ninguna intervención dietética, a aquellos que habían recibido FOS, se les indicó el placebo, y viceversa, durante 7 días. Se llevaron a cabo registros alimentarios, donde el aporte de nutrientes fue estimado por un licenciado en nutrición y no difirió entre las intervenciones. Los autores observaron que los episodios de reflujo gastroesofágico fueron mayores cuando los sujetos que recibían FOS en comparación a cuando recibían el placebo.

Un estudio⁷⁷ realizado en Noruega evaluó el efecto de una DRF (0-4 g/día de FODMAPs) sobre los síntomas GI, implementando la misma durante 3 a 6 semanas en 12 sujetos que presentaban ERGE. Los mismos refirieron presentar mejorías en la calidad de vida y en los síntomas, tales como el número total de episodios de reflujo, pirosis y regurgitación, pero presentaron náuseas y dolor epigástrico.

En sujetos con ERGE, el plan de alimentación es la primera línea de tratamiento. Una dieta restringida en HCCC fermentables como la DRF podría ayudar a reducir los síntomas.

Gastroparesia

Los alimentos ricos en fibra retrasan el vaciado gástrico, lo que lleva a una saciedad precoz y exacerbación de los síntomas en los pacientes con Gastroparesia (GP); algunos pueden presentar un bezoar gástrico como primer indicio de GP, por lo que es importante evitar el aporte de fibra.

El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal es un factor de riesgo conocido en los pacientes con trastornos de dismotilidad, y el uso frecuente de inhibidores de bomba de protones en esta población, agrava aún más el problema. El consumo de una dieta rica en fibra, o el uso de fórmulas enterales ricas en fibra en aquellos que requieren Nutrición Enteral (NE), pueden intensificar los síntomas como distensión abdominal, meteorismo, reflujo y diarrea.

La restricción de FODMAPs en los trastornos de dismotilidad es una intervención dietética que se encuentra bajo investigación, debido a que al

ser sustratos altamente fermentables por la microbiota, así como altamente osmóticos, pueden acentuar aún más los síntomas en las personas con GP⁷⁸.

Nutrición Enteral y FODMAPs

La NE es la administración de nutrientes por vía digestiva, a través de accesos enterales, con el fin de evitar o corregir la malnutrición. Esto se logra a través de fórmulas enterales; productos constituidos por una mezcla definida de macro y micronutrientes. La NE proporciona un medio para mantener un aporte nutricional adecuado durante la fase aguda de determinada enfermedad, o el soporte nutricional a largo plazo en los casos de disfagia o enfermedades crónicas. Desafortunadamente, las complicaciones GI en pacientes que reciben NE son frecuentes; la diarrea y la distensión abdominal afectan al 12-68% y 13% de los mismos, respectivamente⁷⁹.

Distintos estudios⁸⁰⁻⁸³ señalan que la NE puede resultar en efectos deletéreos sobre la microbiota, tales como reducción de bifidobacterias y aumento del riesgo de diarrea asociado a *Clostridium difficile*. La infección bacteriana, el uso de antibióticos y los efectos adversos de ciertos medicamentos (debido al componente activo o a un componente añadido como por ejemplo el sorbitol), son consideradas algunas de las causas de diarrea en pacientes que reciben NE.

Un desencadenante de los síntomas GI vastamente reconocido es la lactosa, por lo que todas las fórmulas enterales son libres de lactosa⁷⁹. Es importante tener en cuenta que los FODMAPs no sólo se encuentran naturalmente en ciertos alimentos, sino también en productos alimenticios industrializados y en algunas fórmulas enterales⁷⁸. Algunos pacientes que reciben NE con fórmulas enterales ricas en fibra pueden parecer intolerantes a ésta, cuando en realidad el problema puede ser la respuesta a la carga de FODMAPs que reciben. Recientemente Halmos et al.⁸⁴ plantearon la hipótesis de que en pacientes que reciben NE, la diarrea podría ser inducida por los FODMAPs presentes en la fórmula enteral. Dicha hipótesis se contrapone con los hallazgos de otros estudios^{85,86} disponibles en la literatura; los cuales concluyeron que las fórmulas enterales que contienen fibra pueden reducir la incidencia de la diarrea al actuar como sustratos de los colonocitos y estimular la absorción de agua y electrolitos⁸⁰.

La investigación retrospectiva conducida por Halmos et al.⁸⁴ sobre 160 pacientes hospitalizados que recibían NE, señaló que en aquellos que recibían un menor contenido de FODMAPs (10,6 g/día vs 36,5 g/día), la probabilidad de presentar diarrea era menor. El diseño retrospectivo del estudio así como la imposibilidad de excluir la diarrea de origen infeccioso, son limitaciones metodológicas que deben ser consideradas al momento de evaluar los resultados de dicho estudio.

Yoon et al.⁸⁷ evaluaron, en su trabajo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, realizado en Corea del Sur, el efecto del contenido de FODMAPs de las fórmulas enterales sobre la tolerancia GI y el impacto en el estado nutricional, sobre una muestra de 84 pacientes hospitalizados que recibían NE. Los sujetos recibieron tres fórmulas enterales que diferían en su contenido de FODMAPs: bajo (2,05 g/día), moderado (4,93 g/día) y elevado (7,75 g/día). Al cabo de un periodo de 14 días, observaron que en la cohorte que recibió la fórmula baja en FODMAPs en comparación con las otras dos cohortes, hubo una mejoría significativa en las deposiciones, así como también en los valores de prealbúmina sérica (marcador del estado nutricional a corto plazo), y se incrementaron los valores del Índice de Masa Corporal. Los autores concluyen que las fórmulas con bajo contenido de FODMAPs pueden disminuir la diarrea y mejorar el estado nutricional, favoreciendo así la convalecencia.

La estimación del contenido de FODMAPs de las fórmulas enterales a partir de las listas de ingredientes no es precisa, pudiendo subestimarlo. Muchas fórmulas enterales en el mercado parecen tener un alto contenido de FODMAPs (25,8 g/L-30,4 g/L), lo que plantea un nuevo desafío para los laboratorios⁸⁸.

Sensibilidad al Gluten No Celiaca

En los últimos años, varios estudios han mencionado la Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC), como un síndrome caracterizado por síntomas GI, cutáneos, hematológicos, entre otros, que usualmente ocurren luego de la ingesta de gluten, sin padecer enfermedad celíaca ni alergia al trigo^{89,90}. Uno de los principales criterios de diagnóstico para SGNC, es la mejora de los síntomas luego de la exclusión del gluten, lo cual podría estar influenciado por el efecto placebo que suelen experimentar algunos suje-

tos cuando eliminan alimentos de su dieta habitual⁹¹. Se estima que una proporción de sujetos con SII presentan SGNC⁹². Sanders DS y Aziz I⁹³, señalan que si bien la evidencia disponible a la fecha sugiere el efecto benéfico de una Dieta Libre de Gluten (DLG) en ciertos sujetos con SII, es posible que la restricción de gluten per se no sea lo que origine alivio en la sintomatología.

Algunos de los individuos con SGNC presentan síntomas persistentes a pesar de realizar una DLG. Se ha planteado la hipótesis de que el mejoramiento percibido de los síntomas se debe a la eliminación de cereales que contienen oligosacáridos, además de gluten, pero los síntomas recurrentes se deben a la presencia de otras fuentes de FODMAPs en la alimentación, como vegetales y frutas⁹⁴.

En el estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, realizado sobre una muestra de 37 sujetos con SII y SGNC, Biesiekierski et al.⁹⁵ implementaron durante una semana una DRF y una DLG. Luego, los sujetos recibieron de manera aleatoria una de las siguientes intervenciones: a) dieta que contenía 16 g/día de gluten (contenido elevado de gluten); b) dieta que contenía 2 g/día de gluten más 14 g/día de proteínas de suero (contenido reducido de gluten); y c) dieta que contenía 16 g/día de proteínas de suero (control) durante una semana, mientras continuaban con un aporte de FODMAPs reducido. Finalizado este periodo, y al cabo de no recibir ninguna intervención por dos semanas y normalizar los síntomas GI, 22 sujetos recibieron aleatoriamente una de las tres intervenciones durante tres días. El objetivo de estudio fue investigar si los síntomas se relacionan con la ingesta de gluten en lugar de los FODMAPs. Luego de las primeras dos semanas, el dolor abdominal, la distensión, la consistencia de las heces, el meteorismo y la fatiga mejoraron significativamente. Durante la segunda etapa del estudio (donde se introdujeron las distintas dietas), los síntomas GI y el dolor abdominal aumentaron significativamente independientemente del tipo de dieta. La distensión y la fatiga empeoraron cuando recibieron la dieta reducida en gluten y la dieta control. No hubo diferencias significativas en la sintomatología en ninguno de los grupos de intervención. Se considera que el empeoramiento de los síntomas con las distintas intervenciones dietéticas, se debe al estrés generado en los sujetos debido a la necesidad de visitas médicas frecuentes, y no a las diferencias

en la alimentación, aunque claramente este tópico requiere de mayor investigación⁹⁶.

La revisión realizada por Catassi et al.⁹⁷, destaca que los FODMAPs no pueden ser completa y exclusivamente desencadenantes de los síntomas GI, ya que los sujetos presentan un alivio en los mismos cuando se encuentran bajo una DLG, a pesar de ingerir FODMAPs de otras fuentes. Sin embargo, basados en los resultados arrojados por Biesiekierski et al., es posible que haya casos donde los síntomas se deban a la ingesta de FODMAPs.

El estudio de Piacentino et al.⁹⁸, evaluó el efecto sobre los síntomas GI de 60 sujetos que presentaban SGNC, de tres tipos de dietas: a) DRF y DLG; b) DRF con habitual contenido de gluten; y c) dieta con habitual contenido de FODMAPs y gluten (control), durante cuatro semanas. Los dos primeros grupos mostraron una mejoría significativa en el dolor abdominal y distensión, mientras que el grupo control presentó una leve, pero no significativa, mejoría en ellos. Ciertos sujetos con SGNC, podrían beneficiarse de una restricción dietética de FODMAPs, donde la restricción de gluten junto con la limitación mencionada no parece agregar ningún beneficio significativo.

La literatura apoya la hipótesis de que la DRF podría ser utilizada en algunos sujetos que presentan SGNC, probablemente en aquellos en quienes los mecanismos digestivos bioquímicos poseen un rol en el desencadenamiento de síntomas GI²⁷. Se sugiere para futuras investigaciones sobre dicho tema, definir biomarcadores específicos de SGNC, de manera de lograr una adecuada selección muestral.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Algunos autores han evaluado la DRF en pacientes con EII, bajo la hipótesis de que el sobrecrecimiento bacteriano (debido a la presencia luminal de FODMAPs y la microbiota residente) puede resultar en un aumento de la permeabilidad e inflamación intestinal. En el 2007, Croagh et al.⁹⁹, con el objetivo de conocer si los FODMAPs aumentan el débito a través de una ostomía intestinal, formaron dos cohortes a partir de una muestra de 15 pacientes con EII (donde 13 presentaban ileostomía), quienes fueron derivados a un licenciado en nutrición para lograr el manejo nutricional del pouch disfuncional, de la colecto-

mia, o anastomosis ileorrectal. En la primera cohorte (n=7), donde 5 de los sujetos presentaban Colitis Ulcerosa (CU) y 2 Enfermedad de Crohn (EC), se realizó un análisis retrospectivo de los aspectos dietéticos y síntomas GI antes y después de que recibieran una DRF; en la segunda cohorte (n=8) se realizó un análisis prospectivo donde se evaluaron los síntomas GI de sujetos que presentaban CU y pouch ileoanal, luego de seis semanas de implementación de una DRF. En la cohorte retrospectiva se observaron mejorías significativas en la frecuencia y consistencia del débito (de una media de 8 a 4 por día, p=0,02). Sin embargo, en la prospectiva, no se observaron mejorías en la frecuencia de las deposiciones (de una media de 6 a 5 por día), lo cual se cree que se encuentra asociado a la existencia de pouchitis en la mayoría de los sujetos, ocurriendo un efecto contrario en aquellos que no la presentaron.

El estudio señala la mejora en los síntomas de sujetos con EII sin evidencia de pouchitis con la intervención dietética mencionada, lo cual parece prometedor, aunque su pequeño tamaño muestral y la ausencia de un grupo control, limita la extrapolación de los resultados encontrados¹⁰⁰. Sin embargo, el resultado del estudio amerita futuras investigaciones en sujetos con EII.

El estudio piloto ulterior realizado por Gearry et al.¹⁰¹, con un diseño retrospectivo, evaluó los síntomas GI de 72 pacientes que presentaban EII al realizar la DRF, mediante un cuestionario realizado por vía telefónica, observando que los síntomas (dolor abdominal, meteorismo, distensión y diarrea) mejoraron en un 56%, siendo el estreñimiento el único síntoma que empeoró (no significativamente) luego de iniciar la DRF. Los resultados obtenidos por Joyce et al.¹⁰² sobre una muestra de 35 sujetos que presentaban EII fueron similares a los de Gearry et al.

El estudio de casos-contrroles de Anderson et al.¹⁰³, realizado en Inglaterra, registró la ingesta de FOS en pacientes con EC, activa e inactiva, y sujetos sanos, a través de un cuestionario de frecuencia de consumo. Los pacientes con EC activa (n=98) presentaron niveles menores de ingesta de fructanos en comparación con aquellos que presentaban un estadio inactivo (n=99) o controles (n=106). Encontraron una asociación negativa entre la ingesta de fructanos y la actividad de la enfermedad. El impacto de éstos sobre la microbiota intestinal es desconocido y requiere de mayor investigación.

Respecto a la malabsorción de fructosa, Barrett et al.¹⁰, encontraron una mayor prevalencia de la misma en los sujetos que presentaban EC (61%) respecto a los grupos que presentaban CU (42%), enfermedad celíaca (33%), TGIF (45%), y controles (34%).

A pesar de la evidencia mencionada, es necesario contar con datos objetivos respecto a los cambios inflamatorios asociados con la intervención dietética^{12,104}.

ESTRATEGIAS PARA LA ADHERENCIA A LA DIETA REDUCIDA EN FODMAPS

Se identificó como factor pronóstico de la adecuada respuesta sintomática a la DRF, a la elevada adherencia a la misma. Los estudios publicados^{24,25,40,45,48,99,101,102} mostraron una alta adherencia a la DRF que se encuentra entre el 70 a 80%. Un factor que puede explicar la elevada adherencia a la dieta, es la intervención de licenciados en nutrición entrenados en este tipo de alimentación, implementando un determinado tiempo de consulta, junto con medios escritos y visuales adecuados para explicar a los pacientes los principios de la DRF^{7,48}.

Whigham et al.¹⁰⁵ compararon la eficacia clínica de la educación alimentaria nutricional grupal e individual, ambas impartidas por un licenciado en nutrición especializado en la DRF, observando que si bien ambas lograron una respuesta positiva en la sintomatología, la educación grupal podría ser un aspecto a tener en cuenta en futuras investigaciones.

Además de la indicación dietoterápica, el licenciado en nutrición brindará pautas de educación para manejar situaciones especiales (como por ejemplo: comidas fuera del hogar, eventos, reuniones), así como también realizará educación alimentaria sobre la reintroducción de FODMAPs, vigilando la tolerancia a los mismos y asegurando la máxima variedad en la dieta, reduciendo de esta manera el riesgo de un aporte nutricional inadecuado^{29,92}.

CONTROVERSIAS DE LA DIETA REDUCIDA EN FODMAPS

Se ha planteado que los FODMAPs pueden producir efectos adversos; tales como lesión epitelial

y deterioro de la función de barrera, debido a las modificaciones que generan en el contenido luminal colónico⁵³, favoreciendo el pasaje de antígenos bacterianos a través de la lámina propia, con la consiguiente estimulación de interleuquinas y factor de necrosis tumoral⁵¹. En el estudio realizado por Bovee-Oudenhoven et al., se observó que cuando las ratas eran infectadas con una especie de salmonella, aquellas alimentadas con FODMAPs desarrollaban colitis severa en comparación con el grupo control¹⁰⁶. Sin embargo, debe considerarse que la DRF podría conllevar un posible efecto perjudicial, debido a la reducción en gran medida de la ingesta de fibra y de oligosacáridos (GOS y FOS), los cuales poseen efectos prebióticos (favorecen el crecimiento de las bacterias colónicas beneficiosas, principalmente lactobacilos y bifidobacterias), aún cuando la dieta incluye una amplia variedad de alimentos¹⁰⁷.

Las dietas de exclusión, tal como la DRF, conllevan el riesgo de un inadecuado aporte nutricional. Staudacher et al.¹⁰⁸, llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con el objetivo de comparar la ingesta de nutrientes en sujetos con SII mientras recibían una DRF, y una dieta placebo (la cual era equivalente a la dieta habitual de los sujetos en contenido nutricional y de FODMAPs). A partir de una muestra de 95 sujetos, luego de 4 semanas de intervención dietética, se observó en aquellos que implementaron la DRF, una disminución significativa en el aporte de hierro y calcio, aunque sin variaciones en la ingesta de fibra, en comparación con los niveles de ingesta de nutrientes de su dieta habitual. No obstante, la ingesta de los mismos con la DRF fue similar a los valores reportados en la población sana.

En aquellos que presenten síntomas GI, la restricción de FODMAPs podría resultar beneficiosa, a un nivel que produzca un adecuado control de los síntomas GI. No se recomienda la indicación de la DRF en la población asintomática¹⁰⁹.

CONCLUSIONES

Los alimentos contribuyen a los síntomas GI, aumentando el interés en la manipulación de sus componentes, con una base científica racional, con el fin de controlar dichos síntomas.

La DRF podría llegar a ser un enfoque terapéutico de primera línea a considerar en ciertos su-

jetos con SII, dado el alivio sintomático que produce, especialmente en aquellos que presentan distensión, dolor abdominal y diarrea.

Sería interesante contar con más estudios clínicos que evalúen el efecto de la implementación de una DRF sobre los síntomas GI en sujetos con DF, ERGE, SGNC, EII, y aquellos que reciben NE, donde el contenido FODMAPs de las fórmulas podría estar relacionado con la diarrea observada en estos pacientes.

Es importante notar que la eficacia de una DRF no ha sido comparada con aquellas dietas que limitan solo algunos tipos de FODMAPs o algunos alimentos muy ricos en FODMAPs.

Distintas críticas han sido realizadas al enfoque de la DRF como tratamiento dietético del SII. La seguridad y la eficacia de la DRF a largo plazo, así como el efecto de la reintroducción de FODMAPs en los síntomas GI y las alteraciones sobre la microbiota, son aún desconocidos, requiriendo de estudios adicionales.

Se ha postulado que la DRF, al igual que otras dietas restrictivas, presenta dificultades en la adherencia en la mayoría de los sujetos, sin embargo, los estudios que analizaron la adherencia a la DRF, hallaron valores del 70 al 80%. El riesgo de una ingesta inadecuada de nutrientes, tales como calcio y hierro, es también un aspecto a tener en cuenta.

Es nuestra opinión, que el potencial efecto benéfico de la restricción de FODMAPs sobre el control de la sintomatología del SII resulta prometedor. La selección de sujetos en los que se indicará la DRF, deberá ser realizada con mucha cautela, ya que se trata de una dieta estricta, implementada por un tiempo prolongado. La indicación de la DRF requiere de un equipo conformado por un médico gastroenterólogo y un licenciado en nutrición, siendo la educación alimentaria nutricional impartida por este último, primordial tanto en la implementación como en la reintroducción de FODMAPs en cada caso particular, debido a su complejidad y al riesgo de una inadecuada ingesta de nutrientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt R, Quigley E, Abbas Z et al. Coping with common GI symptoms in the community. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2013.
2. Peery AF, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143(5): 1179-1187.
3. Roberts SE, Samuel DG, Williams JG et al. Survey of Digestive Health across Europe. Part one: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. Report for United European Gastroenterology. 2014.
4. Anderson P, Dalziel K, Davies E et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 2: The economic impact and burden of digestive disorders. *United European Gastroenterology Journal*. 2014; 2(6): 544-546.
5. Gibson PR, Muir JG. Non-nutritional effects of food: An underutilized and understudied therapeutic tool in chronic gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (4): 37-40.
6. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(12): 1399-1409.
7. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(2): 252-258.
8. Goebel-Stengel M, Stengel A, Schmidtman M et al. Unclear abdominal discomfort: pivotal role of carbohydrate malabsorption. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014; 20(2): 228.
9. Avallone EV, De Carolis A, Loizos P, Corrado C, Vernia P. Hydrogen breath test—diet and basal H₂ excretion: a technical note. *Digestion*. 2010; 82(1): 39-41.
10. Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(2): 165-174.
11. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17(3): 312.
12. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2013; 107(5): 657-666.

13. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5): 707-717.
14. Barrett JS. Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28(3): 300-306.
15. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food Components and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2015; 148(6): 1158-1174.
16. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16(1): 1-8.
17. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(1): 110-119.
18. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS et al. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(4): 349-363.
19. Biesiekierski JR. Fructose-induced symptoms beyond malabsorption in FGID. *United European Gastroenterology Journal*. 2014; 2(1): 10-13.
20. Skoog SM, Bharucha AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(10): 2046-2050.
21. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*. 2015; 7(9): 8020-8035.
22. Muir JG, Shepherd SJ, Rosella O, Rose R, Barrett JS, Gibson PR. Fructan and free fructose content of common Australian vegetables and fruit. *J. Agric. Food Chem*. 2007; 55(16): 6619-6627.
23. Muir JG, Rose R, Rosella O et al. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J. Agric. Food Chem*. 2009; 57(2): 554-565.
24. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106(10): 1631-1639.
25. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2015; 64: 93-100.
26. Liljebo TM, Böhn L, Törnblom H et al. Patients With IBS Have Lower Intake of Fodmaps Compared With the General Population. *AGA Abstracts*. 2013; 144(5): S-550.
27. Mansueto P, Seidita A, D'Alcama A et al. Role of FODMAPs in Patients With Irritable Bowel Syndrome A Review. *Nutr Clin Pract*. 2015.
28. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 8(11): 739-745.
29. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 8(7): 819-834.
30. Harkness EF, Harrington V, Hinder S et al. GP perspectives of irritable bowel syndrome—an accepted illness, but management deviates from guidelines: a qualitative study. *BMC family practice*. 2013; 14(1): 92.
31. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(10): 1474-1482.
32. Cuomo R, Androzzzi P, Zito FP et al. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(27), 8837-8845.
33. El-Salhy M, Østgaard H, Gundersen D et al. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2012; 29(5): 723-731.
34. Zar S, Kumar D, Benson MJ. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 20014; 15(4): 439-449.
35. Thomas A, Quigley EM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31(2): 166-171.
36. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(27): 8886-8897
37. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome—etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(5): 667-672.

38. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Ther Adv Gastroenterol*. 2012; 5(4): 261-268.
39. Ledochowski M, Widner B, Bair H et al. Fructose-and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(10): 1048-1052.
40. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract*. 2013
41. Staudacher HM, Whelan K, Irving P et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2011; 24(5): 487-495.
42. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015; 149(6): 1399-1407.
43. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 6(7): 765-771.
44. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(8): 1366-1373.
45. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 67-75.
46. Schwender B, Floch MH. Should FODMAP Withdrawal be Tried in Inflammatory Bowel Disease Patients With Irritable Bowel Syndrome? *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(5): 393-394.
47. McIntosh K, Schneider T, Spreadbury I, Vanner S. The effect of a FODMAPs diet on symptom production and the gut microbiome in patients with IBS. *Canadian Journal of Dietetic Practice & Research*. 2015; 76(3).
48. Huamán JW, Felip A, Guedea E, Jansana M, Videla S, Saperas E. La dieta con bajo contenido en hidratos de carbono de cadena corta y polioles fermentables mejora los síntomas en pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38(3): 113-122.
49. Martin L, Van Vuuren C, Seamark L et al. Long term effectiveness of short chain fermentable carbohydrate (FODMAP) restriction in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2015; 64(1): A51-A52.
50. Pérez y López N, Torres-López E, Zamarripa-Dorsey F et al. Respuesta clínica en pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tratados con dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAP). *Rev Gastroenterol Mex*. 2015; 80(3): 180-185.
51. Man F, Fernández LMB. Síndrome de intestino irritable: ¿ Un trastorno funcional? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013; 43(4): 321-334.
52. O'Connor EM. The role of gut microbiota in nutritional status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(5): 509-516.
53. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(8): 874-882.
54. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *The Journal of Nutrition*. 2012; 142(8): 1510-1518.
55. Pedersen N, Vinding KK, Vegh Z et al. Gut Microbiota in IBD Patients With IBS Before and After 6 Weeks of Low FODMAP Diet. *AGA Abstracts*. 2014; 146(5): S-241.
56. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A et al. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? *Am J Gastroenterol*. 2015.
57. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. Probióticos y prebióticos. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. 2011; 1-29.
58. Pedersen N, Andersen NN, Vegh Z et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16215-16226.
59. Staudacher H, Lomer MC, Lindsay JO, Irving PM, Whelan K. The impact of low fodmap dietary advice and probiotics on symptoms in irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled, 2x 2 factorial trial. *Gut*. 2015; 64(1): A51-A51.
60. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(4): 418-427.

61. Escobar Jr MA, Lustig D, Pflugeisen BM et al. Fructose intolerance/malabsorption and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(4): 498-501.
62. Lacy BE. The Science, Evidence, and Practice of Dietary Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015.
63. Iacovou M, Tan V, Muir JG, Gibson PR. The Low FODMAP Diet and Its Application in East and Southeast Asia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21(4): 459-470.
64. McKenzie YA, Alder A, Anderson W et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet.* 2012; 25(3): 260-274.
65. Alarcón O, Zlatkis K. Dieta para dispepsia y colon irritable. 2012. www.consultadigestivo.files.wordpress.com/2012/07/fodmap-consultadigestivo1.pdf
66. Pen J. Diet in the etiology and management of functional dyspepsia. *Dyspepsia—advances in Understanding and Management. Intech.* 2013; 95-109.
67. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev.* 2015; 37(5): 736-761.
68. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol.* 2015; 1-13.
69. Zerbib F, Simon M. Novel therapeutics for gastro-esophageal reflux symptoms. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2012; 5(5), 533–541.
70. Spiller R, Trotman I, Adrian T, Bloom S, Misiewicz J, Silk D. Further characterization of the “ileal brake” reflex in man—effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein, and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon, and peptide YY. *Gut.* 1988; 29: 1042-1051.
71. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, Giorgio R, Ruggeri E. Fat-induced ileal brake in humans: a dose dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology.* 1993; 105: 733-739.
72. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D, Brinkmann BH, Vella A, Camilleri M. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 282: G424-G431.
73. Schirra J, Wank U, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans. *Gut.* 2002; 50: 341-348.
74. Cherbut C, Ferrier L, Roze´ C, Anini Y, Blottie`re H, Lecannu G, Galmiche JP. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1998; 275: G1415-G1422.
75. Piche T, Des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2003; 124(4): 894-902.
76. Clavé P, González A, Moreno A et al. Endogenous cholecystokinin enhances postprandial gastroesophageal reflux in humans through extrasphincteric receptors. *Gastroenterology.* 1998; 115(3): 597-604.
77. Kristianslund CH, Hatlebakk JG, Hausken T, Morken MH, Kahrs GE. Effect of Fodmap-Restricted DIET on Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Nutrition.* 2014; (33): S50.
78. Parrish CR. Nutritional Considerations in the Patient with Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(1): 83-95.
79. Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Strategies to manage gastrointestinal symptoms complicating enteral feeding. *JPEN.* 2009; 33(1): 21-26.
80. Chang SJ, Huang HH. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16(5): 588-594.
81. O’Keefe SJD. Tube feeding, the microbiota, and Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(2): 139-142
82. Whelan K, Judd PA, Tuohy KM, Gibson GR, Preedy VR, Taylor MA. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(1): 240-247.
83. Bowling TE, Raimundo AH, Grimble GK, Silk DB. Colonic secretory effect in response to enteral feeding in humans. *Gut.* 1994; 35(12): 1734-1741.
84. Halmos EP, Muir JG, Barret JS et al. Diarrhoea during enteral nutrition is predicted by the poorly absorbed short-chain carbohydrate (FODMAP) content of the formula. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(7): 925-933.
85. Chittawatanarat K, Pokawinpuudisun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010; 19: 458-464.

86. Kato Y, Nakao M, Iwasa M, et al. Soluble fiber improves management of diarrhea in elderly patients receiving enteral nutrition. *Food Nutr Sci.* 2012; 3: 1547-1552.
87. Yoon SR, Lee JH, Lee JH et al. Low-FODMAP formula improves diarrhea and nutritional status in hospitalized patients receiving enteral nutrition: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Nutrition Journal.* 2015; 14(1): 1-12.
88. Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(4): 25-28.
89. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine.* 2012; 10(1), 13.
90. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity—A new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition.* 2014: 6.
91. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? Roberto De Giorgio,¹ Umberto Volta,¹ Peter R Gibson² De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut.* 2015; 0: 1-10.
92. Mullin GE, Shepherd SJ, Roland BC et al., B. C. Irritable Bowel Syndrome Contemporary Nutrition Management Strategies. *JPEN.* 2014; 38(7): 781-799.
93. Sanders DS, Aziz I. Editorial: Non-Celiac Wheat Sensitivity: Separating the Wheat from the Chat! *Am J Clin Nutr.* 2012; 107(12): 1908-1912.
94. Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. Other dietary confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis.* 2015; 33(2): 269-276.
95. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013; 145(2): 320-328.
96. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(12): 1256-1270.
97. Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-coeliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients.* 2013; 5(10): 3839-3853.
98. Piacentino D, Rossi S, Alvino V et al. Effects of low-FODMAP and gluten-free diets in Irritable Bowel Syndrome patients. A double-blind randomized controlled clinical study. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2014; 5(79): AB295.
99. Croagh C, Shepherd SJ, Berryman M et al. Pilot study on the effect of reducing dietary FODMAP intake on bowel function in patients without a colon. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(12): 1522-1528.
100. Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The Impact of Dietary Interventions on the Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2015.
101. Gearry RB, Irving PM, Barrett JS et al. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2009; 3(1): 8-14.
102. Joyce T, Staudacher H, Whelan K et al. Symptom Response Following Advice On A Diet Low In Short-chain Fermentable Carbohydrates (FODMAPs) For Functional Bowel Symptoms In Patients With Ibd. *Gut.* 2014; 63(1): A164-A164.
103. Anderson JL, Hedin CR, Benjamin JL et al. Dietary intake of inulin-type fructans in active and inactive Crohn's disease and healthy controls: a case-control study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015; 9(11): 1024-1031.
104. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 12(10): 1592-1600.
105. Whigham L, Joyce T, Harper G et al. Clinical effectiveness and economic costs of group versus one-to-one education for short-chain fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in the management of irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2015.
106. Bovee-Oudenhoven IMJ, Ten Bruggencate SJM, Lettink-Wissink MLG et al. Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibit intestinal colonisation but stimulate translocation of salmonella in rats. *Gut.* 2003; 52(11): 1572-1578.
107. Khan MA, Nusrat S, Khan MI, Nawras A, Bielefeldt K. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: Is It Ready for Prime Time? *Dig Dis Sci.* 2014; 60(5): 1169-1177.
108. Staudacher H, Ross FS, Briscoe ZM, Irving PM, Whelan K, Lomer MC. Advice from a dietitian regarding the low fodmap diet broadly maintains nutrient intake and does not alter fibre intake. *Gut.* 2015; 64(1): A143-A144.
109. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2015; 1-10.

[r e v i s i ó n]

Técnicas diagnósticas en malabsorción y maldigestión de macronutrientes

Suset Dueñas Disotuar y Pedro Pablo García Luna

U. de Nutrición Clínica. UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. España.

Palabras clave

malabsorción, maldigestión, proteínas, hidratos de carbono, lípidos, esteatorrea.

>>RESUMEN

El intestino humano es un órgano complejo de longitud variable, oscilando entre 3 y 8 m, dependiendo de características individuales y de las técnicas empleadas en su medida. La función principal del intestino es conseguir una adecuada incorporación de nutrientes al organismo, y esto se lleva a cabo a través de los procesos de digestión y absorción de nutrientes. Cuando estas funciones fracasan, aparecen la maldigestión y la malabsorción, que presentan unos datos clínicos característicos y que deberían ser estudiadas mediante una serie de técnicas específicas para cada uno de los pasos digestivos y cada uno de los nutrientes (test de malabsorción grasa, de proteínas y de hidratos de carbono).

Nutr Clin Med 2016; X (1): 40-53
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5036

Key words

malabsorption, maldigestion, proteins, carbohydrates, lipids, steatorrhea

>>ABSTRACT

The human intestine is a complex and variable in length organ, oscillating between 3 and 8 meters, depending on the individual characteristics and the techniques used to measure it. The main function of the intestine is to get a suitable incorporation of food into the body and this is carried out by means of the digestion and food absorption processes. When these functions fail, maldigestion and malabsorption appear. Both disorders have characteristic clinical data and must be studied with the help of specific techniques for every digestive step and every nutrient (fat malabsorption, proteins and carbohydrates tests).

Nutr Clin Med 2016; X (1): 40-53
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5036

Correspondencia

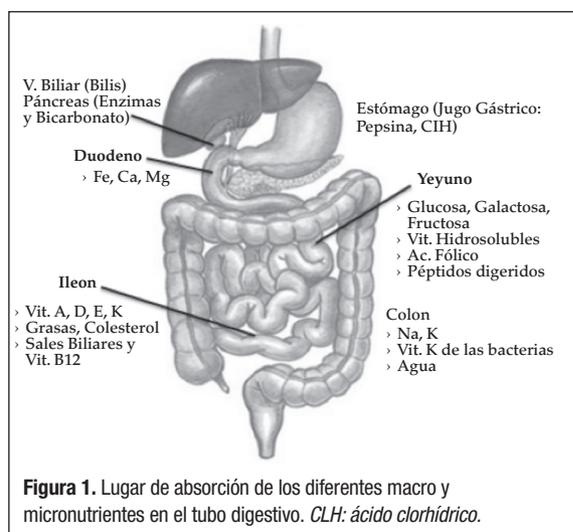
Suset Dueñas Disotuar. U. de Nutrición Clínica. UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.
Email: susetd.2@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El intestino humano es un órgano complejo de longitud variable, oscilando entre 3 y 8 m, dependiendo de características individuales y de las técnicas empleadas en su medida (radiológicas, quirúrgicas, post-mortem), con una especialización bien definida desde el punto de vista morfológico y funcional en intestino delgado y grueso.

La función principal del intestino es conseguir una adecuada incorporación de nutrientes al organismo, y esto se lleva a cabo a través de los procesos de digestión y absorción de los nutrientes, que se producen básicamente en el intestino delgado, y con una absorción específica según nutrientes y tramo intestinal (Figura 1). Una característica fundamental de este órgano es la morfología del epitelio intestinal con el aumento de la superficie de absorción gracias a la especialización de la mucosa en pliegues, estos en vellosidades intestinales y la membrana apical del enterocito en microvellosidades, multiplicándose de esta manera la superficie de absorción hasta llegar a los 200 m². Es importante recordar que para que exista una adecuada digestión y absorción de nutrientes es necesaria no solo la integridad funcional del intestino delgado y grueso sino una adecuada secreción biliar y una función correcta del páncreas exocrino¹.

Cuando las principales funciones del intestino como órgano (digestión y absorción) fracasan, aparecen la *Maldigestión y la Malabsorción*, que presentan unos datos clínicos característicos



y que deberán ser estudiadas mediante una serie de pruebas y técnicas específicas para cada uno de los pasos digestivos y cada uno de los nutrientes. Este será el objeto fundamental de la presente revisión y para ello haremos referencia y actualizaremos una publicación previa de nuestro grupo sobre este tópico².

DEFINICIÓN DE MALABSORCIÓN Y MALDIGESTIÓN

Malabsorción se refiere a la disminución de la capacidad de captación y/o transporte de nutrientes por defectos congénitos en los sistemas transportadores de membrana de los enterocitos o defectos adquiridos en la superficie epitelial de absorción. Otro factor que a su vez puede interferir con la absorción de un nutriente es la **maldigestión**, que consiste en la dificultad para transformar los nutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas) en productos absorbibles más pequeños (mono, di, u oligosacáridos, aminoácidos, oligopéptidos, ácidos grasos y monoglicéridos) dentro de la luz intestinal o en el borde en cepillo de la membrana apical de las células epiteliales intestinales.

Aunque la malabsorción y la maldigestión son fisiopatológicamente diferentes, los procesos subyacentes a ambos están interrelacionados entre sí, por lo que el término malabsorción es ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria para referirse a alteraciones en cualquiera de los dos.

Existen tres fases durante la absorción normal de un nutriente:

- Fase luminal
- Fase mucosa
- Fase de transporte

Durante la fase luminal, los carbohidratos, proteínas y grasas de la dieta son hidrolizados y solubilizados dependiendo en gran medida de las secreciones pancreática y biliar. En la fase mucosa tiene lugar la hidrólisis final y la captación de los sacáridos, péptidos y los lípidos captados por las células epiteliales son procesados y almacenados para ser exportados desde el enterocito a los capilares linfáticos o sanguíneos. Finalmen-

te, en la fase de transporte los nutrientes absorbidos pasan a la circulación sanguínea o linfática.

La Malabsorción puede aparecer por defectos en cada una de las tres fases. Además pueden coexistir una o más alteraciones y mientras que las secuelas clínicas pueden ser similares (Tabla I), los mecanismos fisiopatológicos, las exploraciones diagnósticas y los tratamientos pueden ser distintos.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE MACRONUTRIENTES

Lípidos

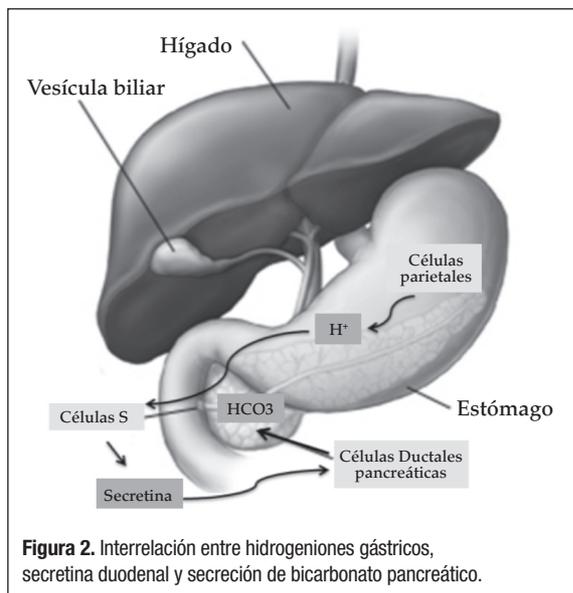
La mayoría de las grasas de la dieta son absorbidas en los 2/3 proximales del yeyuno, continuando hasta el ileon. La absorción de grasas es un proceso muy eficiente de tal manera que aproximadamente el 94% de los lípidos ingeridos son absorbidos a nivel intestinal con un

máximo de unos 500 gr/día³, como resultado de esto, en una dieta que contenga 100 gr de grasa, el hallazgo de > 6 gr en heces es indicativo de malabsorción. La digestión de los lípidos comienza en el estómago con la lipasa gástrica y supone el 10% del total de su digestión. En casos de insuficiencia pancreática la actividad de la lipasa gástrica puede llegar hasta el 90%. La lipasa gástrica actúa de forma óptima con pH de 4-5.5, no necesita cofactores y es resistente a la pepsina⁴. En presencia de un pH neutro o de ácidos biliares, la lipasa gástrica se degrada rápidamente. Los productos resultantes son monoglicéridos y ácidos grasos de cadena larga que son vertidos al intestino delgado donde ocurre la digestión de las grasas de forma mayoritaria⁵. El paso de hidrogeniones gástricos a la luz intestinal estimula la secreción de secretina la cual estimula la secreción pancreática de bicarbonato (Figura 2).

Los ácidos grasos libres liberados en el estómago estimulan la secreción pancreática de lipasa y

TABLA I. DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO EN MALABSORCIÓN

Malabsorción de	Hallazgos clínicos	Hallazgos laboratorio
Calorías	Pérdida de peso con apetito conservado	
Grasas	Heces blanquecinas y voluminosas, diarrea sin flatulencia, esteatorrea	Fracción excretada de grasas en heces > 6%
Proteínas	Edema, atrofia muscular, amenorrea	Hipoproteinemia, hipoalbuminemia
Carbohidratos	Diarrea acuosa, flatulencia, heces ácidas, intolerancia a la leche	Aumento del H ² espirado
Vitamina B12	Anemia, degeneración medular subaguda	Anemia macrocítica, vitamina B 12 disminuida, test de Schilling patológico, ácido metilmalónico y homocisteína aumentados
Acido fólico	Anemia	Anemia macrocítica, ácido fólico sérico disminuido y homocisteína aumentada
Vitamina B, en general	Queilosis, glositis indolora, acrodermatitis, estomatitis angular	
Hierro	Anemia microcítica, glositis, pica	Hierro sérico y ferritina disminuidos, capacidad fijadora de hierro aumentada
Calcio y Vitamina D	Parestesias, tetania, osteomalacia, signos de Trousseau y Chvostek	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina sérica aumentada, densitometría patológica
Vitamina A	Hiperqueratosis folicular, ceguera	Retinol sérico disminuido
Vitamina K	Hematomas, sangrados	Tiempo de protrombina prolongado, disminución de los factores de coagulación Vitamina K dependientes



colipasa. El páncreas también secreta fosfolipasa A2 y colesterol-esterasa. Las gotas de grasa son emulsionadas por los ácidos biliares presentes en la luz duodenal a gotículas de 1 micra de diámetro lo que aumenta enormemente la superficie de actuación de la lipasa. La lipasa se une a la colipasa e hidroliza los triglicéridos dando como productos de la digestión de los lípidos ácidos grasos y monoglicéridos. La fosfolipasa A2 activada por tripsina separa el ácido graso en posición 2 dando como resultado ácidos grasos y fosfolípidos. La colesterol-esterasa rompe el enlace éster de lípidos como el colesterol y vitaminas liposolubles.

Los productos resultantes de la digestión de los lípidos necesitan ser solubilizados en la luz intestinal, por lo que se unen con ácidos biliares, los cuales son anfipáticos (con un dominio hidrosoluble y otro liposoluble) y forman micelas mixtas. El remanente de ácidos biliares es absorbido de manera activa en el ileon terminal, pasando a la circulación portal y son vertidos de nuevo a la bilis, en lo que se conoce como circulación enterohepática.

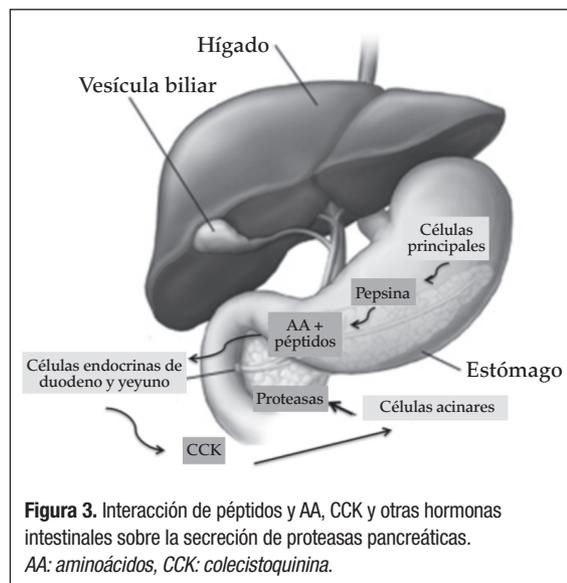
Aunque se pensaba que la absorción de ácidos grasos era por difusión pasiva, recientes estudios indican que en la absorción de ácidos grasos participan transportadores activos. Se ha identificado un transportador de ácidos grasos, la proteína FATP4, que pertenece a una gran familia de proteínas transportadoras de ácidos grasos presente en la membrana apical del ente-

rocito maduro del intestino delgado. La caracterización de esta proteína ha abierto nuevos campos en la investigación de líneas de tratamiento para la obesidad y la resistencia insulínica⁶. Una vez en el interior de la célula los ácidos grasos libres se unen a proteínas y se dirigen al retículo endoplásmico liso donde se produce la resíntesis de triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol. Éstos se unen a apoproteínas (apo B, C y A) y forman quilomicrones que salen del enterocito por exocitosis y pasan a los capilares linfáticos. Los ácidos grasos de cadena corta y media no necesitan ser solubilizados y pasan directamente al capilar sanguíneo⁷.

Digestión de las proteínas

La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la pepsina gástrica, producida en las células principales del estómago. La pepsina se libera en forma de proenzimas (pepsinógeno 1 y 2), se activa en presencia de un pH bajo y se inactiva en presencia del pH neutro del intestino. La proteólisis gástrica no es esencial en la digestión de las proteínas pero juega un papel muy importante ya que se liberan aminoácidos libres que estimula la secreción de colecistoquinina por las células endocrinas de duodeno y yeyuno y ésta a su vez estimula la secreción de proteasas pancreáticas (Figura 3).

La mayor parte de la digestión de las proteínas ocurre en duodeno y yeyuno donde actúan la proteasas pancreáticas. Dichas proteasas están compuestas por tres endopeptidasas (tripsina,



quimiotripsina y elastasa) y dos exopeptidasas (carboxipeptidasa A y B), y son secretadas a la luz intestinal en forma de proenzimas. La enteroquinasa es una enzima del borde en cepillo que en presencia de ácidos biliares activa la conversión de tripsinógeno en tripsina y esta a su vez activa el resto de proteasas.

La colecistoquinina (CCK), secretina, gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el nervio vago a través de la acetilcolina aumentan la secreción de proteasas pancreáticas (Figura 3). Los productos resultantes de la digestión de las proteínas son aminoácidos libres y oligopéptidos. Los oligopéptidos son degradados por enzimas presentes en el borde en cepillo del intestino delgado a aminoácidos libres, di y tripéptidos. Los sistemas transportadores de la cara luminal del enterocito sólo transportan aminoácidos, di y tripéptidos. Los transportadores de aminoácidos libres son muy específicos y sólo transportan aminoácidos con unas características determinadas (ácidos, neutros, básicos...) y son diferentes de los transportadores de di y tripéptidos. También existen peptidasas en el citoplasma del enterocito⁷.

Una inadecuada digestión o absorción de las proteínas aparece cuando la secreción o la activación de las proteasas pancreáticas son insuficientes como en el caso de la fibrosis quística o la pancreatitis crónica o cuando se reduce la superficie intestinal. Clínicamente se manifestaría con hipoalbuminemia y malnutrición proteica.

Digestión de hidratos de carbono

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca con la amilasa salival y continúa en el intestino delgado con la amilasa pancreática. El almidón está compuesto por cadenas lineales de glucosa unidas por enlace alfa 1.4 que se ramifica en ciertos puntos con enlaces alfa 1.6. La amilasa pancreática rompe los enlaces alfa 1.4 y los productos resultantes son glucosa, maltosa, maltotriosa y dextrina límite. La glucosa no necesita ser hidrolizada pero el resto de moléculas si necesitan ser hidrolizadas por enzimas presentes en el borde en cepillo. La dextrina límite es hidrolizada fundamentalmente por una glucoamilasa aunque también por isomaltosa-sacarasa. Maltosa y maltotriosa son hidrolizadas por la isomaltosa que rompe los enlaces alfa 1.6 y forma un complejo con la sacarasa. Otros disacáridos como lactosa y trealosa son hidrolizados por lactasa y trealasa respectivamente.

El enterocito sólo puede absorber monosacáridos y en concreto glucosa, galactosa y fructosa. La glucosa y galactosa se absorben mediante transporte activo dependiente de sodio. La proteína transportadora llamada SGLUT1 transporta una molécula de glucosa, otra de galactosa y dos de sodio. El transporte de fructosa es independiente y lo hace mediante difusión facilitada a través de la proteína transportadora GLUT 5. Las tres moléculas, glucosa, galactosa y fructosa, atraviesan la membrana basolateral del enterocito mediante difusión facilitada a través de una proteína transportadora denominada GLUT 2, aunque algunas también lo hacen mediante difusión simple¹.

No todos los carbohidratos potencialmente digeribles se absorben en el intestino delgado, hasta el 20% del almidón de la dieta puede llegar al colon siendo fermentados por las bacterias del colon (al igual que ocurre con la fibra dietética fermentable), produciéndose ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, acetato y lactato), hidrógeno, dióxido de carbono y metano. En pacientes con malabsorción de hidratos de carbono, la excesiva fermentación bacteriana produce heces ácidas, flatulencia y distensión abdominal.

La comprensión del proceso absorbivo normal ayuda en gran medida a entender las causas y consecuencias de la malabsorción y de esta forma nos sirve de guía en el diseño de la estrategia adecuada para la utilización de diferentes técnicas diagnósticas.

A continuación vamos a describir las principales técnicas empleadas para el estudio de la función digestiva y absorbiva de los nutrientes afectados por las patologías intestinales más frecuentes (Tabla II)

TÉCNICAS DE VALORACIÓN DE LA DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN MACRONUTRIENTES

Existen varias pruebas disponibles para establecer la causa de la malabsorción de un nutriente. La malabsorción de grasas es el indicador más frecuentemente utilizado para determinar si existe una malabsorción global, dado que al tener un proceso de digestión y absorción complejo suele verse afectado en la mayoría de las patologías y por otro lado constituyen el macro-

TABLA II. PRINCIPALES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS EN CASOS DE MALABSORCIÓN

Test de malabsorción grasa	- Test de Van de Kamer (Grasa en Heces) - Tinción de Sudán - Esteatocrito ácido - NIRA - Test del 13C-MTG - Test del dilaurato de fluoresceína
Test de malabsorción de hidratos de carbono	- Curvas de glucemia tras sobrecarga de H de C - Test de D - Xilosa - Test de intolerancia a la lactosa - Test de aliento (gasas espirados) - Otros test
Test de malabsorción de proteínas	- Cuantificación de nitrógeno fecal - Test de aclaramiento de alfa 1 antitripsina - Utilidad de citrulina y arginina plasmática
Estudio de malabsorción de vitamina B12	- Test de Schilling - Determinación sérica de B12
Estudio de la malabsorción de sales biliares	- Cuantificación en heces de sales biliares - SeHCAT ⁷⁵
Tests de sobrecrecimiento bacteriano	- Aspirado intestinal - Test de aliento
Tests de función pancreática exocrina	- Test de secretina y colecistoquinina - Excreción fecal de quimiotripsina o elastasa 1 - Tripsinógeno sérico - Test de Van de Kamer - Test del pancreolaúril - Test del aliento - RM tras estimulación con secretina
Técnicas de imagen	- Endoscopia - TAC, RM, CPRE - Cápsula endoscópica

NIRA: near infrared reflectance analysis; 13C - MTG: 2-Octanoil-1,3 diestearilglicerol; H de C: hidratos de carbono; SeHCAT⁷⁵ ácido⁷⁵Se-homotaurocólico; TAC: tomografía axial computarizada; RM: resonancia magnética; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

nutriente con mayor densidad calórica por lo cual es un factor crítico en la pérdida de peso que a menudo acompaña a los desórdenes malabsortivos.

Grasas

- **Determinación de grasas en heces:** La determinación cuantitativa de grasa en heces recogida durante 72 horas, descrita por Van de Kamer hace casi 60 años, aún es el Gold estándar para el diagnóstico de la esteatorrea, sin embargo tiene algunos inconvenientes como:

a) no estar disponible fácilmente, b) es muy engorrosa para los pacientes y para los técnicos, c) por otra parte las enfermedades del páncreas,

del intestino delgado o de otras localizaciones que pueden producir esteatorrea se pueden diagnosticar con otras técnicas, d) además la normalidad de la prueba no descarta la existencia de patología (casi un 40% de pacientes con celiaquía pueden presentar valores normales y la insuficiencia pancreática exocrina solo cursa con esteatorrea cuando es grave, con menos del 10% de reserva funcional pancreática), e) y por otro lado se han visto cifras superiores a 14 gr de grasa/día en voluntarios con diarreas inducidas y en pacientes con un peso de las heces mayores de 1000 gr/día⁸.

En la población sana la excreción de grasa en heces es menor de 6 gramos al día y se mantiene constante incluso si se incrementa el consumo de

grasa a 100-125 g por día. La eliminación de más de 6 gramos de grasa en heces por día es patológica aunque los pacientes con esteatorrea suelen tener más de 20 g/día.

La recogida de heces durante 72 h reduce la variabilidad y el error que se puede dar si se hace con períodos de tiempo más cortos. Los pacientes deben consumir una dieta con 70-120 gramos de grasa/día y se les debe instruir sobre evitar el consumo de sustitutos de la grasa no absorbibles ya que pueden dar falsos positivos. En caso de un consumo de < 60g de grasas/día la prueba puede dar falsos negativos. El porcentaje de grasa absorbida puede ser calculado y es igual a la grasa ingerida menos la grasa eliminada dividido entre la grasa ingerida, siendo normal si es mayor al 94%.

La determinación cuantitativa de grasa en heces no discrimina entre las causas de esteatorrea. Pero a pesar de que se han desarrollado otros test para el diagnóstico de la malabsorción grasa, que son más fáciles de realizar, más rápidos y menos engorrosos que la determinación de grasa fecal de 72 h, ninguno la ha podido reemplazar por el momento como prueba de referencia.

- **Tinción con Sudán III:** es un test cualitativo que si se realiza de manera adecuada, puede detectar hasta el 90% de los pacientes con esteatorrea clínicamente significativa. Sin embargo la variabilidad en su realización e interpretación limitan la fiabilidad y la sensibilidad. Un grupo sugiere que el conteo y medida del tamaño de los glóbulos de grasa presentes en las heces puede mejorar la fiabilidad de la prueba e incluso permitir una evaluación cuantitativa de los datos^{9,10}.

- **Esteatocrito ácido:** consiste en separar mediante centrifugación una muestra de heces en fase sólida, lipídica y acuosa. Un estudio que evaluó esta técnica halló una sensibilidad del 100%, especificidad del 95% y valor predictivo positivo del 90%, comparándolo con la recogida de heces de 72 horas como técnica de referencia.

- **NIRA (análisis de espectrometría infrarroja):** es una técnica nueva, rápida que podría ser en un futuro la técnica de elección en el diagnóstico de la malabsorción de grasas. Su precisión es similar a la recogida de heces de 72 horas requiriendo mucho menos tiempo y mide en una misma muestra: grasa, nitrógeno y carbohidratos¹¹.

- **Test del ¹³C-MTG:** para intentar discernir si la esteatorrea es secundaria a alteración pancreática se ha utilizado el test del ¹³C-MTG (2-Octanoil-1,3 diestearilglicerol), que es una prueba de aliento espirado que tiene una adecuada correlación con la producción máxima de lipasa tras la estimulación hormonal, indicando que puede valorar de forma indirecta la actividad de lipasa pancreática en el duodeno. Se administra por vía oral un desayuno de prueba y el ¹³C-MTG, de manera que al digerirse por las enzimas pancreáticas se libera el ¹³C que se mide en el aire espirado¹².

Carbohidratos

Como regla general las pruebas para determinar malabsorción de hidratos de carbono se basan en la fermentación realizada por las bacterias intestinales de los HC no absorbidos o en la medición directa de la absorción de nutrientes específicos tras la administración de una dosis de prueba.

- **Curvas de Glucemia tras sobrecargas de H de C:** La base de la valoración de las pruebas de absorción de los hidratos de carbono es la determinación de las glucemias tras la sobrecarga de un determinado H de C, de tal manera que una curva aplanada de la glucemia sería indicativa de malabsorción de ese HC (que contiene glucosa en su molécula). Si queremos evaluar la absorción intestinal global de los HC se emplearía glucosa o un HC complejo, y si queremos evaluar la función de las enzimas del ribete en cepillo intestinal utilizaríamos lactosa, trehalosa, etc. Pero la realidad es que estas pruebas de tolerancia a los HC tienen demasiados factores de posible error (diabéticos, población normal con curvas aplanadas,...) que hacen que no se utilicen como pruebas de malabsorción.

- **Test D-Xilosa:** el test de la D-xilosa mide la capacidad de absorción del intestino delgado proximal¹³ y se utiliza para determinar si el epitelio intestinal es el responsable de la malabsorción. La D-xilosa es un monosacárido que puede ser absorbido fácilmente tanto por transporte activo con sodio como por difusión pasiva y que se elimina por orina. A la dosis que se utiliza en el test se suele absorber por difusión pasiva, por lo que se utiliza para medir la permeabilidad del intestino delgado proximal más que como una prueba específica para la absorción de D-xilosa.

Tras el ayuno nocturno se dan al paciente 25 gr de D-xilosa y se recoge la orina durante las siguientes 5 horas, también se extrae una muestra de sangre venosa a la hora de haber administrado la D-xilosa. La excreción urinaria normal es de 6 +/- 1.5 g (en >65 años el límite inferior es 3.5). Una excreción urinaria inferior a los valores citados o una concentración sérica menor a 20 mg/dl es indicativa de malabsorción secundaria a patología de la mucosa intestinal. En la insuficiencia pancreática la absorción no se ve alterada, ya que no se requieren enzimas pancreáticas para su digestión. Muchas situaciones pueden dar falsos positivos como la presencia de disfunción renal o una recogida inadecuada de la orina, aunque en estos casos el valor sérico sería normal. Esto puede ocurrir en los pacientes mayores de 65 años en los que hay un descenso del filtrado glomerular asociado a la edad. También hay falsos positivos en los casos de vaciado gástrico lento, ascitis, retención urinaria y de fermentación de D-xilosa por las bacterias del intestino en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano. También fármacos como la neomicina, aspirina, indometacina, y glipizida disminuyen la excreción urinaria de D-xilosa.

- **Test de tolerancia a la lactosa:** después de la administración de 50 gramos de lactosa, los niveles de glucosa sanguínea son monitorizados a los 0, 60 y 120 minutos. Un incremento de glucosa sanguínea menor de 20 mg/dl junto con el desarrollo de los síntomas es diagnóstico de intolerancia a la lactosa. Puede haber falsos negativos en pacientes con diabetes y con sobrecrecimiento bacteriano.

Otra forma del test de tolerancia a la lactosa es la medida de hidrógeno espirado tras la administración de lactosa. Un incremento de hidrógeno espirado de más de 20 ppm es diagnóstico^{14,15}.

- **Test de Hidrógeno espirado:** Todas las pruebas de aliento con H de C se basan en que cuando un H de C no es absorbido en el intestino delgado, llega al intestino grueso y allí es fermentado por las bacterias colónicas con producción de gases y entre ellos del gas H₂, que en un 15% aproximadamente se absorbe y posteriormente es eliminado por el pulmón (Figura 4). Ya que el único origen de gas Hidrógeno es la fermentación bacteriana de los H de C, una elevación del H₂ espirado indica una malabsorción intestinal del H de C administrado o un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

La utilización más frecuente del test del H₂ espirado es para estudiar la tolerancia a la lactosa, como ya hemos comentado, y también otros azúcares simples como la fructosa y el sorbitol¹⁵. También se ha utilizado para la valoración de la función pancreática administrando H de C complejos como harina de trigo o de arroz, pero al ser poco sensible sobre todo cuando la alteración pancreática es moderada o leve y su escasa especificidad junto a que la prueba debe prolongarse durante al menos 8 horas, han hecho que su uso con este fin no haya fructificado¹⁶.

- **Test de malabsorción de fructosa:** la absorción incompleta de fructosa se puede detectar mediante la realización de un test de H₂ espirado tras la administración de 25 gr de fructosa en una bebida o comida de prueba. Cuando además de un aumento de los niveles de H₂ espirado se añade sintomatología gastrointestinal esta condición se define como intolerancia a la fructosa. La malabsorción y la intolerancia a la fructosa suelen ocurrir más frecuentemente en individuos con función intestinal ya comprometida en comparación con individuos sanos¹⁷.

- **Otros Test respiratorios:** Los test respiratorios con ¹³CO₂ pueden ser utilizados para el diagnóstico de malabsorción de distintas formas de carbohidratos (sacarosa, isomaltosa, lactosa, fructosa...). Aunque puede existir discrepancia entre los test respiratorios de H₂ y ¹³C-lactosa debido a que la eliminación de ¹³CO₂ puede alterarse por la producción de gas colónico¹⁸, una combinación de ambos métodos puede ser más sensible que cualquiera de las dos por separado. Todos estos tests se basan en la fermentación bacteriana de los H de C no absorbidos, por lo que el uso de antibióticos puede alterar los resultados.

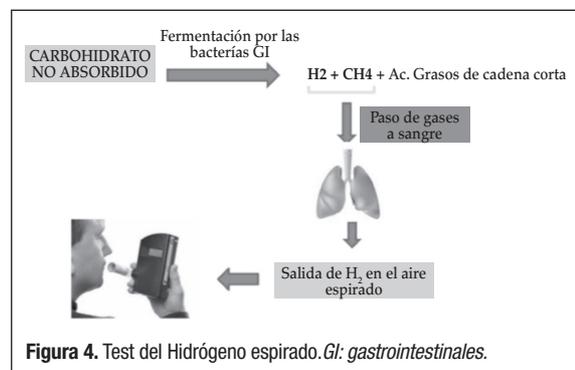


Figura 4. Test del Hidrógeno espirado. GI: gastrointestinales.

Proteínas

Dado que los test de malabsorción de proteínas son pruebas muy dificultosas técnicamente, difíciles de interpretar y teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos la pérdida intestinal de proteínas se debe a insuficiencia pancreática o enteropatía pierde proteínas no suele ser necesario la realización de estos test en la práctica clínica habitual. Además debemos tener en consideración que las enfermedades intestinales difusas raramente cursan con malabsorción de proteínas.

La pérdida enteral de proteínas debería ser demostrada directamente midiendo el **aclaramiento de alfa 1 antitripsina**. En la pérdida intestinal masiva de proteínas el lugar exacto de la pérdida se puede estudiar mediante la **infusión de albúmina marcada con tecnecio 99 y gamma cámara**.

La concentración de **citulina y arginina plasmática** se correlacionan con la longitud del intestino delgado. En pacientes con síndrome de intestino corto la determinación postabsortiva de citulina puede estimar la función absorptiva del remanente intestinal¹⁹.

OTRAS TÉCNICAS DE VALORACIÓN DE LA ABSORCIÓN Y MALABSORCIÓN INTESTINAL

Estudio de Malabsorción de Vitamina B12

- **Test de Schilling**: El test de Schilling identifica las causas de malabsorción de Vitamina B12²⁰, sin embargo cada vez es más infrecuente su realización desde que existe la disponibilidad de la determinación de niveles de vitamina B12 y de ácido metilmalónico séricos para el diagnóstico de su deficiencia y la facilidad del uso de vitamina B12 oral o parenteral como tratamiento.

La primera parte de la prueba involucra la administración de Vit B12 radiomarcada sola y posteriormente una dosis de 1000 ug de vitamina B12 IM para saturar sus transportadores sanguíneos consiguiendo así que toda la vitamina B12 administrada por vía oral se excrete a nivel urinario, en la segunda parte se añade factor intrínseco y en la tercera se administran antibióticos antes de la adición de factor intrínseco. Si la absorción de vitamina B12 es normal, los niveles de vitamina B12 radiomarcada en orina se corresponderán

con la dosis administrada por vía oral. La absorción anormal tras la administración de factor intrínseco (y tras excluir el sobrecrecimiento bacteriano) sugieren patología de ileon terminal. En caso de normalización de la prueba tras la administración de antibióticos habría que pensar en la existencia de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado. Por otro lado si la prueba se normaliza tras administrar enzimas pancreáticas o dieta libre de gluten el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina o celiaquía es muy probable. Esta prueba también puede ser útil a la hora de valorar la restauración de la integridad de la mucosa ileal tras el tratamiento de la Enfermedad de Crohn.

Estudio de la malabsorción de sales biliares

Los ácidos biliares contenidos en la bilis y necesarios para la digestión y absorción de las grasas de la dieta tienen un mecanismo muy eficiente de recuperación de los mismos a nivel intestinal en la denominada circulación enterohepática de ácidos biliares. Habitualmente la malabsorción de ácidos biliares se produce por resección del ileon terminal o por enfermedad ileal (enf. de Crohn), infección VIH, o anomalías primarias de la absorción de sales biliares. La presencia de cantidades excesivas de sales biliares en el colon da lugar a diarreas coleréticas, y su principal tratamiento es la administración de resinas ligadoras de ácidos biliares como la colestiramina.

Cuando es necesario evaluar la malabsorción de sales biliares podemos utilizar varios métodos. El método de elección para diagnosticar una enteropatía colerética es **cuantificar la presencia de sales biliares en las heces**, sobre todo en pacientes que no responden al ensayo terapéutico con colestiramina.

En otras ocasiones podremos utilizar el **Test del ácido ⁷⁵Se-homotaurocólico (⁷⁵SeHCAT)**, que es un método sencillo, sensible y específico para la evaluación de la malabsorción de sales biliares. La absorción ileal del ⁷⁵SeHCAT no está influida por factores intraluminales ya que es mínimamente desconjugado por las bacterias intestinales (2% al día). Se mide el porcentaje de retención a los 7 días de la administración oral de 10 microCi de ⁷⁵SeHCAT con una gamma cámara o con un escáner de cuerpo entero. Si la retención es < 5% es indicativo de malabsorción de sales biliares²¹⁻²³.

Test para estudiar el sobrecrecimiento bacteriano

La prueba prínceps para diagnosticar el sobrecrecimiento bacteriano es la **cuantificación del número de bacterias intestinales en un aspirado de contenido intestinal** (recuentos superiores a 10^4 UFC/ml en yeyuno o superiores a 10^5 en ileon se valoran como sobrecrecimiento bacteriano). Es una prueba complicada ya que requiere intubación del intestino y una técnica muy cuidadosa para evitar la contaminación de la muestra por la flora nasal u oral, por este motivo ha sido reemplazada por las pruebas de hidrógeno espirado con lactulosa y otros H de C²⁴.

Test para evaluar la insuficiencia pancreática exocrina

Las pruebas para valorar la función pancreática exocrina se pueden clasificar en directas e indirectas.

Pruebas directas: se estimula el páncreas a través de la administración de una comida u hormonas secretagogas (colecistoquinina y secretina), tras lo cual se recoge el líquido duodenal y se analiza para cuantificar el contenido de enzimas y bicarbonato del mismo. Son las siguientes:

- El **test de secretina** consiste en la intubación nasogástrica (para aspirar el contenido gástrico) y duodenal (para obtener la secreción pancreática), se administra a continuación una dosis de 0,2 mcg/kg de secretina iv para estimular la secreción pancreática y se obtiene el líquido pancreático en 4 períodos de 15 min durante una hora, determinando posteriormente la cantidad de bicarbonato en cada una de las 4 muestras. Una concentración de bicarbonato < 80 mEq/L en las cuatro muestras es diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina y si el valor es < 50 mEq/L estaríamos hablando de una insuficiencia pancreática severa^{25,26}.
- Se puede utilizar el mismo concepto para la realización de estimulación de la secreción enzimática pancreática (amilasa, lipasa, tripsina y elastasa) a través de la administración de **colecistoquinina** con la cuantificación posterior de la concentración enzimática en el líquido duodenal obtenido. Se desconoce cuál de las dos pruebas es más sensible a la hora de detectar insuficiencia pancreática leve, por

lo cual actualmente la prueba de elección es la combinación de ambas aumentando así su sensibilidad diagnóstica.

Pruebas indirectas: miden las consecuencias de la insuficiencia pancreática (maldigestión) y están ampliamente disponibles. Son más fáciles de realizar que las pruebas directas, pero son útiles solo para diagnosticar fases avanzadas de insuficiencia pancreática.

- Una de ellas es la **excreción fecal de quimiotripsina o elastasa 1**, que no se degradan a nivel intestinal y se encuentran casi inalteradas en heces. Es más útil la elastasa que la quimiotripsina por ser más estable y al ser su concentración en heces 10 veces superior a la de la quimiotripsina. La sensibilidad de la determinación de elastasa 1 es del 100% para las insuficiencias graves, 77-100% para las moderadas y 0-63% para las formas leves de insuficiencia exocrina pancreática^{27,28}.
- La medición de **tripsinógeno sérico** es la prueba indirecta más fácil y barata de las que se dispone actualmente. Es específica para la pancreatitis crónica y sensible para la insuficiencia pancreática exocrina avanzada cuando los niveles son < 20 ng/ml.
- Teniendo en cuenta que la esteatorrea aparece cuando se ha perdido más del 90% de la producción enzimática pancreática, la determinación de **grasa en heces** es sensible solo para el diagnóstico de insuficiencia exocrina pancreática avanzada.
- **Prueba del pancreolauril:** se realiza administrando el compuesto fluoresceína-dilaurato con un desayuno estándar, este compuesto es sustrato de la enzima colesterol esterasa que lo degrada, permitiendo la absorción de la fluoresceína a través de la pared intestinal para ser eliminada posteriormente por orina. La medición de la fluoresceína sérica o en orina de 24 horas permite una estimación cuantitativa de la función pancreática exocrina. Esta prueba es una de las pocas pruebas indirectas que tiene una buena sensibilidad para la detección de insuficiencia pancreática exocrina avanzada e incluso moderada^{29,30}.
- **Pruebas del aliento:** involucran la administración de sustratos marcados con ¹³C con

una comida de prueba. Estos sustratos son hidrolizados en la luz intestinal de forma proporcional a la cantidad de lipasa pancreática presente. Los productos hidrolizados son absorbidos y metabolizados y eventualmente liberados a través del endotelio pulmonar como $^{13}\text{CO}_2$. La espectrometría de masa y el análisis infrarrojo es utilizado para cuantificar la cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ ³¹.

- **RMN tras estimulación con secretina:** la resonancia de difusión es capaz de medir el movimiento de las moléculas de agua y el aumento de flujo sanguíneo provocado por la secretina a nivel pancreático. Existe una correlación razonable entre los resultados de la resonancia de difusión estimulada por secretina y las otras pruebas indirectas de función pancreática³².

TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA MALABSORCIÓN

1. **Endoscopia:** El aspecto macroscópico de la mucosa puede sugerir la presencia de malabsorción pero la biopsia es fundamental para realizar el diagnóstico. Así en la enfermedad de Crohn es característico el aspecto empedrado de la mucosa duodenal, mientras que en la enfermedad celiaca es típica la disminución de pliegues de la mucosa y el aspecto dentado. El hallazgo de múltiples úlceras yeyunales sugiere linfoma o yeyunoileitis. En el caso de patologías que produzcan atrofia vellositaria parcheada (como en la enfermedad celiaca), una de las formas de identificar el área a biopsiar es utilizando tinciones como el carmín índigo que permite hacer una biopsia dirigida.

La biopsia de intestino delgado es una técnica segura y puede ayudar a establecer el diagnóstico. Se deben obtener 4 muestras de sitios diferentes distales a la ampolla de Vater, lo cual aumenta la probabilidad de que la biopsia sea diagnóstica³³.

2. **Las técnicas de imagen** como TAC, RMN, CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica), **colangiografía** y **ecografía** son útiles en el diagnóstico de pancreatitis crónica y en la distinción de patologías benignas de malignas. La dilatación secuencial y sacular del conducto pancreático principal son hallazgos patognomónicos de pancrea-

tis crónica, sin embargo una CPRE normal no excluye la existencia de insuficiencia pancreática exocrina.

3. **Estudios con Bario.** Es útil en el diagnóstico de divertículos y alteraciones anatómicas que pueden estar asociadas con sobrecrecimiento bacteriano. Con los estudios con bario se puede identificar alteraciones de la mucosa que no son accesibles con la endoscopia y algunas de las causas de malabsorción, pero se acepta de forma general que los hallazgos radiológicos de malabsorción son inespecíficos³⁴.
4. **Cápsula endoscópica.** Permite la visualización de todo el intestino delgado, por lo cual proporciona una evaluación más detallada de las características de la mucosa intestinal en comparación con los estudios con bario. Previamente hay que descartar la sospecha de que haya obstrucción intestinal por el riesgo de retención de la cápsula en alguna zona estenótica.

Como vemos disponemos actualmente de un gran número de pruebas diagnósticas para valorar los procesos de malabsorción y maldigestión según el tipo de nutriente afectado, algunas de ellas muy fáciles de realizar y otras con mayor sensibilidad y especificidad pero con dificultades técnicas que limitan su utilización en la práctica clínica diaria, hecho que destacamos en la Tabla III.

Finalmente, una vez revisadas las pruebas utilizadas habitualmente en **malabsorción** y aunque las técnicas diagnósticas aún están evolucionando, una aproximación práctica para el diagnóstico de la misma podría ser la siguiente:

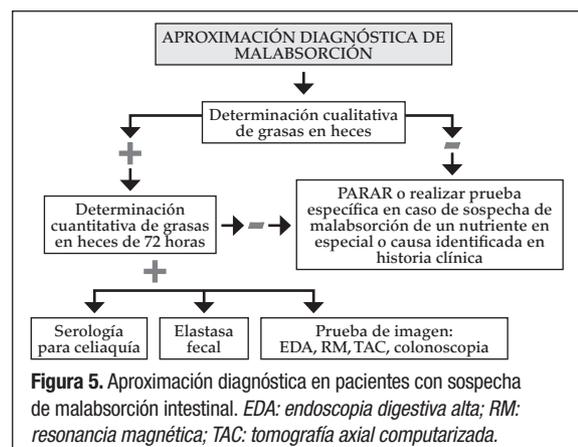


Figura 5. Aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha de malabsorción intestinal. EDA: endoscopia digestiva alta; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computerizada.

TABLA III. CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS UTILIZADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MALABSORCIÓN

Prueba diagnóstica	Complejidad	Aplicable en práctica clínica/Uso experimental	Fiabilidad en malabsorción Leve/Severa	Molesta para el paciente	Coste
Van de Kamer	++	+++/+	+ /+++	++	+
Tinción Sudán III	+	+++ /++	+ /+++	+	+
Nira	+	++ /+++	++ /+++	+	++
C13 MTG	++	++ /++	+ /+++	+	++
Pancreolauril	++	++ /++	+ /+++	++	++
Curvas de glucemia tras sobrecarga de H de C	+	+++ /+++	+ /+++	++	+
D Xilosa	+	+++ /+	++ /+++	+	+
Test del aliento	++	++ /+++	+ /+++	++	++
Alfa 1 antitripsina	+	++ /++	+ /+++	+	++
Schilling	+++	+ /+	+ /++	++	++
Cuantificar sales biliares en heces	+	+ /++	+ /+++	+	+
SeHCAT	++	++ /+++	++ /+++	+	++
Cuantificación de bacterias en aspirado intestinal	+++	+ /++	+ /++	+++	++
Secretina/CCK	+++	+ /++	++ /+++	+++	+++
Elastasa fecal	+	++ /++	++ /+++	+	+
Tripsinógeno sérico	+	++ /+++	++ /++	+	+

PUNTOS CLAVE

- La combinación de diarrea, pérdida de peso y anemia debe alertarnos sobre la posibilidad de malabsorción de macronutrientes.
- Existen muchas técnicas diagnósticas de malabsorción, sin embargo la mayoría de ellas

solo sirven para catalogar la presencia o ausencia de la misma sin llegar a determinar su severidad y repercusión clínica.

- El diagnóstico de malabsorción es un proceso complejo, por lo que la sospecha clínica debe guiarnos siempre a la hora de escoger los tipos de pruebas a utilizar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsh MN, Riley SA. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia 1998; 1471-1500.
2. García Luna P. P., López Gallardo G. Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. *Nutr. Hosp.* v.22 supl.2 Madrid mayo 2007. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500002&lng=es.
3. Peláez N, Álvarez J, De la Peña V. Soporte nutricional en pacientes con fístulas del tubo digestivo. *Intestino corto*. En: Bellido D, De Luis D, eds. Madrid. Díaz de Santos. 2006; 349-362.

4. Riley, SA, Marsh, MN. Maldigestion and malabsorption. En: *Gastrointestinal and Liver Disease*. Feldman, M, Scharschmidt, BF, Sleisenger, MV (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998. p.1501-1520.
5. Cabré E, Gassull MA. Evaluación de la función digestiva. En: Miján A. *Técnicas y Métodos de investigación en Nutrición humana*. Barcelona. Ed. Glosa. 2002; 231-249.
6. Gertow K, Bellanda M, Eriksson P, et al. Genetic and structural evaluation of fatty acid transport protein-4 in relation to markers of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 392-399.
7. Martínez de Victoria E, Mañas M, Yago MD. Fisiología de la Digestión. En: *Tratado de Nutrición Tomo I*. A. Gil editor. Acción Médica. Madrid. 2005; 249-293.
8. Van de Kamer JH, Huinink HTB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in faeces. *J Biol Chem*. 1949; 177:347-355.
9. Milovic V, Stein J, Caspary WF, Mason JB. Clinical features and diagnosis of malabsorption. *UptoDate* December 16, 2005.
10. Fine, KD, Ogunji, F. A new method of quantitative fecal fat microscopy and its correlation with chemically measured fecal fat output. *Am J Clin Pathol*. 2000; 113:528-531.
11. Stein, J, Purschian, B, Bieniek, U, et al. Near-infrared reflectance analysis: A new dimension in the investigation of malabsorption syndromes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994; 6:889-893.
12. Vantrappen GR, Rutgeerts P, Ghoo Y, Hiele M. Mixed triglyceride breath test: non-invasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96:1126-1133.
13. Peled, Y, Doron, H, Laufer, H, et al. D-xylose absorption test: Urine or blood? *Dig Dis Sci*. 1991; 36:188-192.
14. Houben E, De Preter V, Billen J, Van Ranst M, et al. Additional Value of CH₄ Measurement in a Combined ¹³C/H₂ Lactose Malabsorption Breath Test: A Retrospective Analysis. *Nutrients* 2015, 7, 7469-7485; doi:10.3390/nu7095348.
15. Vati S, Malik A. Hydrogen Breath Tests in Gastrointestinal Diseases. *Ind J Clin Biochem*. (Oct-Dec 2014) 29(4):398-405.
16. Ladas SD, Giorgiotis K, Raptis SA. Complex carbohydrate malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1993 ; 34 :984-987.
17. Choi, YK, Johlin, FC, Summers, RW, et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1348-1353.
18. Koetse, HA, Vonk, RJ, Pasterkamp, S, et al. Variations in colonic H₂ and Co₂ production as a cause of inadequate diagnosis of carbohydrate maldigestion in breath tests. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35:607-611.
19. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; 119:1496.
20. Varela G. Acido Fólico y Vitamina B12. En: *Tratado de Nutrición Tomo I*. A. Gil editor. Acción Médica. Madrid. 2005; 731-754
21. Merrick MV. Gall-bladder and colonic retention of SeHCAT: a re-evaluation. *Eur J Nucl Med*. 1994; 21:988.
22. Nyhlin H, Merrick MV, Eastwood MA. Bile acid malabsorption in Crohn's disease and indications for its assessment using SeHCAT. *Gut*. 1994; 35:90.
23. Wildt S, Nørby Rasmussen S, Lysgård Madsen J, Rumessen JJ. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea: clinical value of SeHCAT test. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38:826.
24. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43:157.
25. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:733.
26. Dreiling DA. Pancreatic secretory testing in 1974. *Gut*. 1975; 16:653.
27. Haverback BJ, Dyce BJ, Gutentag PG, Montgomery DW. Measurement of trypsin and chymotrypsin in stool: a diagnostic test for pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 1963; 44:588.
28. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996; 39:580.
29. Lankisch PG, Brauneis J, Otto J, Göke B. Pancreolauryl and NBT-PABA tests. Are serum tests more practicable alternatives to urine tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency? *Gastroenterology* 1986; 90:350.
30. Rosemeyer D, Brackmann P, de Boer H, et al. [1,000 pancreolauryl tests: evaluation of sensitivity, specificity and use in clinical routine]. *Z Gastroenterol*. 1986; 24:635.

31. Sun DY, Jiang YB, Rong L, et al. Clinical application of ¹³C-Hiolein breath test in assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2003; 2:449.
32. Erturk SM, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pancreatic exocrine function before and after secretin stimulation. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:133.
33. Tischendorf JJ, Wopp K, Streetz KL, et al. [The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients]. *Z Gastroenterol.* 2008; 46:771.
34. Maglinte DD, Kelvin FM, O'Connor K, et al. Current status of small bowel radiography. *Abdom Imaging* 1996; 21:247.

[r e v i s i ó n]

Dieta mediterránea y diabetes gestacional

Juan Mozas Moreno¹, Julia Gómez Fernández², Rocío Olmedo Requena³ y José Juan Jiménez Moleón⁴

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada). Departamento de Obstetricia y Ginecología (Universidad de Granada). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP, Granada). Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs. Granada). Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario de Jaén. ³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública (Universidad de Granada). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP, Granada). ⁴Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública (Universidad de Granada). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP, Granada). Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs. Granada). Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. España.

Palabras clave

diabetes gestacional,
dieta mediterránea

>>RESUMEN

La Diabetes Gestacional (DG) es la enfermedad médica que con mayor frecuencia coincide con la gestación, afectando al pronóstico de la madre y al de su futuro hijo. Por su magnitud y trascendencia constituye actualmente un importante problema de salud pública. La prevalencia de DG se ha incrementado en los últimos veinte años y se espera que aumente aún más, como consecuencia del mayor número de mujeres que comienzan el embarazo con sobrepeso u obesidad. Entre los factores de riesgo existen algunos modificables, como la dieta y el ejercicio, sobre los que podemos actuar. El período del embarazo es una oportunidad única para sensibilizar a la mujer de que adquiera hábitos dietéticos saludables, que mantenga con posterioridad y haga extensivos al resto de su familia. La dieta mediterránea (DM) es reconocida como un patrón dietético saludable, con múltiples beneficios para la salud y la prevención de diversas patologías. La relación entre la adhesión a la DM y la disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 está ampliamente analizada a través de múltiples estudios epidemiológicos y clínicos que lo avalan. Sin embargo, no ocurre lo mismo cuando se estudia la dieta de la embarazada y su influencia sobre el desarrollo de la DG. Hasta el momento son pocos los estudios que relacionan la DM con la disminución del riesgo de desarrollo de DG. Los mecanismos por los que el patrón de DM protege del desarrollo de DG no están totalmente aclarados. Los beneficios demostrados de la DM probablemente no son debidos al efecto aislado de algún componente de la misma, sino al conjunto de todos ellos. Un adecuado patrón dietético, como la DM, que incluye no solo hábitos alimentarios, sino también la manera de consumir los alimentos, unido a un estilo de vida que promueva una actividad física moderada, es altamente recomendable especialmente durante el embarazo, momento en el cual la mujer es especialmente receptiva a la adquisición de hábitos de vida saludables, que puedan tener un efecto beneficioso tanto para ella como para su futuro hijo. Aunque la evidencia disponible, aun siendo positiva, no es tan amplia, cabe esperar un efecto protector de la DM sobre el desarrollo de la DG, que además con el mantenimiento de la adhesión a este patrón dietético tendría influencia sobre el eventual desarrollo posterior de diabetes tipo 2 en mujeres con diagnóstico previo de DG. Se necesitan estudios

Correspondencia

Juan Mozas Moreno
E-mail: jmozas@ugr.es

prospectivos observacionales más amplios y de intervención, en diferentes poblaciones, para confirmar si los hábitos alimentarios, y entre ellos la adhesión a la DM, tanto antes como durante el embarazo, reducen el riesgo de DG.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 54-67
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5037

>>ABSTRACT

Key words

gestational diabetes,
mediterranean diet

Gestational diabetes (GD) is the medical condition most often coincides with pregnancy, affecting the prognosis of the mother and her unborn child. By its magnitude and significance is now an important public health problem. The prevalence of GD has increased over the last 20 years and is expected to rise further, as a result of the higher number of women entering pregnancy as overweight or obese. Among the risk factors are modifiable as a diet and exercise on which we can act. The pregnancy period is a unique opportunity to raise women to acquire healthy eating habits, keep after and then extended to the rest of his family. The Mediterranean diet (MD) is recognized as a healthy dietary pattern, with multiple health benefits and prevention of various diseases. The relationship between adherence to the MD and reduced risk of developing type 2 diabetes is widely analyzed through multiple epidemiological and clinical studies that support this. However, there occurs the same way when the diet of pregnant women and their influence on the development of GD is studied. So far, few studies linking the MD with decreased risk of development of GD. The mechanisms by which the MD pattern protects against the development of GD are not fully clarified. The proven benefits of MD are probably not due to the isolated effect of some component of it, but to all of them. A proper dietary pattern, such as MD, which includes not only eating habits, but also how to consume, coupled with a lifestyle that promotes moderate physical activity is highly recommended especially during pregnancy, during which time the woman is especially receptive to the acquisition of healthy living habits, which may have a beneficial effect, both for her and for her unborn child. Although the available evidence, although positive, is not as wide, expect a protective effect of MD on the development of GD, also with maintaining adherence to this dietary pattern would impact on any subsequent development of diabetes type 2 in women with a previous diagnosis of GD. Prospective observational and intervention larger studies are needed in different populations to confirm whether eating habits and including adherence to the MD, both before and during pregnancy, reduces the risk of GD.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 54-67
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5037

DIABETES GESTACIONAL

Concepto

La diabetes mellitus es la enfermedad médica que con mayor frecuencia coincide con la gestación, afectando al pronóstico de la madre y al de su futuro hijo. Algunas pacientes presentan diabetes previa al embarazo o diabetes pregestacional, aunque en la mayoría de casos (90%) el diagnóstico de esta patología se realiza por primera vez durante la gestación, por lo que se conoce como diabetes gestacional (DG).

La DG se define como aquel estado de intolerancia hidrocabonada, de gravedad y evolución

variable, que se desarrolla o reconoce por primera vez durante el embarazo. Esta definición es independiente de que pudiera existir previamente, de las semanas de gestación en el momento del diagnóstico, de que requiera insulina para su tratamiento o de su persistencia tras el embarazo¹.

Epidemiología

Por su magnitud y trascendencia la DG constituye actualmente un importante problema de salud pública. Es el trastorno metabólico más frecuente durante la gestación, estimándose una prevalencia entre el 2 y el 12% de todos los embarazos, dependiendo de la prevalencia de dia-

betes mellitus de los grupos étnicos estudiados, y fundamentalmente a las distintas estrategias y criterios diagnósticos utilizados². En un estudio multicéntrico español (estudio INTOL) promovido por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) se encontró una prevalencia de DG de 8,2%³.

Entre los principales factores de riesgo asociados a la presentación de DG se consideran: edad materna (mayor de 35 años), obesidad, antecedentes familiares de diabetes mellitus y personales de DG en embarazos previos, pertenencia a grupos étnicos con elevada prevalencia de diabetes mellitus (como latinoamericanos, nativos americanos, asiáticos o afro-americanos), hipertensión arterial crónica, presencia de glucosuria y malos antecedentes obstétricos relacionados (macrosomía, mortalidad perinatal y malformaciones congénitas).

Con frecuencia estos factores están íntimamente relacionados entre sí, sin conocer exactamente el papel que cada uno de ellos juega en el desarrollo de la enfermedad⁴. Entre los mismos, en las últimas décadas se ha detectado un aumento importante por el incremento entre las gestantes en la edad materna, pero sobre todo en el sobrepeso y la obesidad.

De los distintos factores de riesgo de desarrollar DG, existen unos no modificables, sobre los que no podemos actuar, y otros modificables, susceptibles de actuación sobre los mismos. De todos los conocidos, la obesidad es potencialmente modificable. Además, existen otros menos estudiados, como la dieta, la actividad física, e incluso el hábito del tabaco o del consumo de alcohol, que son ampliamente reconocidos como factores de riesgo de intolerancia hidrocabonada en la población general, pero no tan claramente en el caso de la DG.

Patogenia

En la embarazada normal, desde el comienzo del segundo trimestre, se va desarrollando aumento de la resistencia a la insulina y secundariamente una disminución de la tolerancia a la glucosa.

La etiología del cambio en la sensibilidad a la insulina durante la gestación no está totalmente aclarada, aunque la hipótesis más aceptada es que esta situación de diabetogenicidad puede estar en relación con un aumento de la resis-

tencia periférica a la insulina, localizada en el ámbito del postreceptor y mediada, probablemente, por los elevados niveles en plasma de hormonas diabetógenas (prolactina, lactógeno placentario, progesterona y, especialmente cortisol), así como por las mayores demandas energéticas y de insulina necesarias para que se produzca el incremento ponderal.

Sin embargo, en la DG dicha resistencia es significativamente mayor y su recuperación tras la gestación no suele ser completa. Se piensa que estas mujeres presentan, ya previamente a la gestación, una resistencia a la insulina que no les causa problemas médicos, hasta que se ponen en marcha los mecanismos fisiológicos del embarazo. Así mismo, parece que en las mujeres con DG padecen además una disfunción de las células beta del páncreas para hacer frente a las necesidades maternas, como resultado de una historia de resistencia a la insulina.

El metabolismo materno es predominantemente anabólico en la primera mitad de la gestación, con acumulo de reservas orgánicas en forma de glucógeno y lípidos, que serán utilizados en la segunda mitad del embarazo, cuando el crecimiento del feto es mayor y el metabolismo se torna primordialmente catabólico. En la primera mitad del embarazo los altos niveles de estrógenos facilitan la acción de la insulina, con disminución de la glucemia basal y aumento de las reservas hepáticas de glucógeno. Sin embargo, en la segunda mitad, el incremento de hormonas hiperglucemiantes, ya citadas, ocasionan una resistencia a la acción de la insulina.

La resistencia a la insulina materna, así como la hiposecreción de insulina, que se producen en la DG dan lugar a una disminución de la actividad de la insulina, que se acompaña de un aumento en la concentración plasmática de glucosa, aminoácidos, triglicéridos, colesterol, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos.

Estos compuestos atraviesan la barrera placentaria, ocasionando una hiperestimulación del páncreas fetal con hipertrofia celular de los islotes e hiperplasia de las células beta, que provoca un hiperinsulinismo fetal y un aumento de factores de crecimiento (teoría de Pedersen). Este hiperinsulinismo fetal es el responsable directo e indirecto de la mayoría de las alteraciones, tanto del desarrollo como antropométricas o metabólicas, que se observan en los recién nacidos.

Repercusiones

La asociación de diabetes y gestación va a conllevar un importante riesgo de complicaciones durante el embarazo, tanto para la gestante como para el feto, y para el recién nacido. Asimismo, su presencia supone un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo para la madre y la descendencia.

Repercusiones de la diabetes mellitus sobre la gestación:

Durante el embarazo complicado con DG se incrementan las infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad.

Repercusión de la diabetes mellitus sobre el feto y el neonato:

Como consecuencia del hiperinsulinismo fetal, secundario a la hiperglucemia materna, se producen:

- Macrosomía o peso fetal elevado para la edad gestacional. A consecuencia de la macrosomía son más frecuentes los traumatismos durante el parto, sobre todo parálisis braquial, fracturas de clavícula y asfixia perinatal, así como aumento de la tasa de cesáreas y operatoria vaginal.
- Riesgo de pérdida de bienestar fetal ante o intraparto.
- Miocardiopatía hipertrófica fetal.
- Inmadurez fetal que puede manifestarse al nacimiento como: síndrome de distrés respiratorio o alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, ictericia). El efecto del retraso de la maduración morfológica y funcional de algunos órganos (pulmones, paratiroides e hígado) ha sido atribuido al hiperinsulinismo fetal.

Repercusiones del embarazo sobre la diabetes mellitus:

Los cambios hormonales fisiológicos del embarazo, con el incremento de hormonas contrain-sulares, constituyen el factor desencadenante de la intolerancia glucídica responsable de la aparición de DG.

Pronóstico materno:

La aparición de DG constituye un marcador de prediabetes, dada la frecuencia de desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo 2 o diabetes del adulto (DA) y síndrome metabólico (dislipemia, obesidad e hipertensión arterial asociadas).

El antecedente de DG sobre la madre supone un claro incremento del riesgo de recurrencia de DG en sucesivos embarazos y diabetes tipo 2⁴, de tal forma que aproximadamente una de cada cuatro mujeres desarrollan DA en los cinco años siguientes al parto, cifra que puede llegar hasta el 50% cuando se considera un tiempo superior a los 20 años⁵.

Será por tanto muy importante llevar a cabo medidas preventivas, promoviendo la pérdida de peso con una dieta adecuada y el aumento de la actividad física, que han demostrado ser capaces de reducir hasta un 58% el riesgo de DA en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa⁶.

Pronóstico de la descendencia:

Los niños que durante el periodo intrauterino han estado expuestos a un ambiente metabólico hiperglucémico tienen más riesgo de desarrollar obesidad, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y síndrome metabólico en la vida adulta.

Diagnóstico

La DG no tiene síntomas ni signos propios durante el embarazo. Se manifiesta exclusivamente a través de sus complicaciones y la única forma de disminuir los efectos negativos que puede tener a corto o largo plazo sobre la salud fetal o materna es realizar un cribado sistemático durante la gestación.

Por tanto, el cribado de DG se recomienda en todas las embarazadas. Los factores de riesgo son poco útiles como criterio discriminador, porque sólo están presentes en un 50% de las mujeres en las que se diagnostica DG. El tratamiento de esta entidad ha demostrado disminuir la tasa de complicaciones maternas y perinatales, por lo que su diagnóstico está justificado.

El cribado universal se realiza en nuestro medio en el segundo trimestre de la gestación, entre las

semanas 24 a 28 de gestación, en todas las gestantes no diagnosticadas previamente, ya que es el momento que ofrece mayor rentabilidad diagnóstica. La detección se realiza mediante la práctica de la prueba de O'Sullivan (determinación del nivel de glucemia en plasma venoso una hora después de la ingesta de 50 g de glucosa, en cualquier momento del día e independientemente de que exista o no toma previa de alimentos), aceptando como valor positivo de la prueba un nivel de glucemia igual o superior a 140 mg/dl, valor que ha demostrado una alta sensibilidad (80%) y especificidad (87%).

En gestantes de alto riesgo se debe realizar el cribado en el primer trimestre de la gestación, considerándose alto riesgo: edad > 35 años, obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²), antecedentes personales de DG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa, resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada (macrosomía), historia de diabetes mellitus en familiares de primer grado o grupos étnicos de riesgo (afro-americanas, asiático-americanas, hispanas, indio-americanas).

Cuando la prueba de O'Sullivan resulta positiva, se procede a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100 g. Se considera positivo el diagnóstico de DG, cuando en dos puntos a lo largo de la SOG, los valores sean iguales ó superiores a los siguientes: basal 105 mg/dl, 1 hora 190 mg/dl, 2 horas 165 mg/dl, y 3 horas 145 mg/dl (Criterios del Nacional Diabetes Data Group y el 3rd Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus). En relación con la estrategia diagnóstica, ante la falta de consenso y la controversia desatada tras la aparición de los nuevos criterios de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), el Grupo Español de Diabetes y embarazo (GEDE) decidió mantener la misma estrategia diagnóstica en dos pasos y con los mismos puntos de corte, hasta disponer de datos más sólidos que avalen la introducción de nuevos criterios diagnósticos⁷.

En gestantes que no han sido estudiadas en el segundo trimestre y en aquellas que, aunque el estudio resultara negativo, posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DG (macrosomía fetal o polihidramnios), se obvia la prueba de cribado y se acude directamente a la realización de una SOG.

Recientemente la IADPS también ha definido la diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación para aquellas mujeres con hiperglucemia marcada en la primera visita prenatal definida como: glucemia basal ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), HbA1c $\geq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol) o glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) tras confirmación con glucemia basal o HbA1c. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incorporado también la categoría de diabetes mellitus durante la gestación. La definición se diferencia respecto a los criterios IADPSG en que no considera la HbA1c pero en cambio considera también diagnóstica una glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 h de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Una vez finalizado el embarazo se debe proceder a la reclasificación metabólica de la DG. Para ello, a partir de las 6-8 semanas tras el parto y/o una vez terminada la lactancia, se lleva a cabo una SOG con 75 g, siguiendo los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de la diabetes en adultos. En los casos de categorías de aumento de riesgo de diabetes (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o HbA1c $\geq 5,7$ y < 6,5%) se recomienda revisión metabólica anual y cada 3 años en caso de situación glucídica normal.

Control durante el embarazo

Una vez efectuado el diagnóstico de DG la paciente debe iniciar tratamiento lo antes posible, por lo que debe ser remitida a la unidad de diabetes y embarazo correspondiente, para control metabólico y obstétrico⁷.

El control metabólico incluye: automonitorización de la glucemia (práctica de controles de glucemia capilar tanto preprandiales como especialmente posprandiales, así como cetonurias, para el ajuste de la cantidad y el reparto adecuado de los hidratos de carbono), ejercicio físico (recomendable la práctica, con asiduidad, de ejercicio físico moderado, como el paseo de una hora diaria) y tratamiento dietético.

La dieta debe ser normocalórica, excepto en las embarazadas con obesidad importante, en las que se puede indicar una cierta restricción calórica, evitando la aparición de cetonuria. La idea fundamental no es suprimir alimentos, sino distribuir los nutrientes de forma racional. La cantidad diaria de calorías debe ser suficiente para cubrir las necesidades de la gestante y del feto.

En una mujer con un peso normal debería conseguirse un aumento de 9 a 13 Kg durante la gestación; para ello puede ser adecuada la toma de 30-35 Kcal/Kg de peso y día. La composición ha de ser equilibrada, con una proporción de 15-20% de proteínas, 30% de grasas y 50-55% de carbohidratos. Estos últimos no han de reducirse, pero sí favorecer la toma de los de velocidad de absorción lenta y limitar los de absorción rápida. No son recomendables las sustancias con gran contenido en hidratos de carbono de rápida velocidad de absorción y baja calidad nutritiva (azúcar, bebidas azucaradas o productos de pastelería). Es conveniente controlar la cantidad de colesterol y disminuir las grasas. La mayoría de las grasas de la dieta deben ser monoinsaturadas. Se recomienda también la ingesta de fibra vegetal, porque retrasa el vaciamiento gástrico y la absorción intestinal.

Los objetivos del control metabólico deben ser el mantenimiento de normoglucemia durante el embarazo, intentando la obtención de valores de glucemia capilar semejantes a los de la gestante sin diabetes, evitando la hipoglucemia y manteniendo niveles de glucemia fisiológicos en glucemia basal (< 95 mg/dl, sin hipoglucemias) y posprandial (1 h < 140 mg/dl; 2 h < 120 mg/l). Cuando a pesar del establecimiento de la dieta y el ejercicio no se consiguen los objetivos del control metabólico, será necesario el tratamiento adicional con insulina.

DIETA EN EL EMBARAZO

La dieta está constituida por el conjunto de sustancias que ingerimos habitualmente y que nos permiten mantener un adecuado estado de salud y una actividad cotidiana normal.

Una dieta cuantitativamente es correcta cuando aporta la energía adecuada, permite la consecución o el mantenimiento del peso ideal y contiene todas las cantidades de vitaminas y minerales necesarias.

En líneas generales, la alimentación recomendada a la embarazada deberá cumplir las siguientes características⁸:

- Los cereales, frutas, verduras, tubérculos y hortalizas deben estar presentes en la alimentación cotidiana.

- Las carnes, pescados, huevos y legumbres constituyen un importante aporte de proteínas, vitaminas y minerales, pero no deben ser utilizados en la dieta como la base del aporte energético y su consumo no debe ser excesivo.
- La pastelería, embutidos, patés, ahumados, etc., sólo deben consumirse esporádicamente.
- Se debe limitar la utilización de aceites y grasas, sobre todo las de origen animal, con elevada cantidad de grasas saturadas.
- El consumo de leche semidesnatada o desnatada, sobre todo aquellos productos complementados con vitaminas liposolubles, puede ser adecuada, incluso mejor que la completa para un importante porcentaje de sujetos adultos.

La dieta de la embarazada debe contener la energía, proteínas, vitaminas y minerales necesarios para asegurar la salud materna y fetal. La alimentación debe integrar el aporte de los elementos nutritivos necesarios para que ocurran los cambios adaptativos a la gestación del organismo de la madre, junto al desarrollo y crecimiento fetal, sin que tales hechos supongan un deterioro de su salud. Desde el punto de vista nutritivo, la dependencia del feto del organismo materno es total, dependiendo el crecimiento del feto de la ingesta dietética de la madre.

En las sociedades desarrolladas la mayor parte de la población no tiene problemas de aporte energético ni de nutrientes, sino que al contrario, con frecuencia es excesivo, especialmente en energía y en grasas. Los problemas que origina son el aumento de la prevalencia de obesidad y el incremento de enfermedades crónicas, tales como la enfermedad cardiovascular, DA, algunos tipos de cáncer y otras.

El período del embarazo es una oportunidad única de sensibilizar a la mujer para que adquiera hábitos dietéticos saludables, que mantenga con posterioridad y haga extensivos al resto de su familia. Sin embargo, las dietas hipocalóricas que se suelen recomendar, tienen la limitación de no contener un patrón cultural claro que haga posible una elevada adherencia y mantenimiento a largo plazo.

DIETA MEDITERRÁNEA

Se conoce como dieta mediterránea (DM) la que durante siglos han seguido los pobladores de los países bañados por el mar Mediterráneo y que ha llegado hasta nuestros días unida a un conjunto de tradiciones culturales que marcan un estilo de vida saludable.

El concepto de DM fue desarrollado por Keys y Grande en los años cincuenta refiriéndose a los distintos hábitos alimentarios observados en el área mediterránea⁹. Posteriormente, el término DM se ha asignado al patrón dietético seguido en las regiones productoras de aceite de oliva en torno al Mediterráneo y que fue descrito en los últimos años de la década de los cincuenta y en los primeros de la década de los sesenta¹⁰.

La DM se incluye en una forma de vida, no sólo un patrón alimentario, que combina además de los ingredientes de la agricultura local, las recetas y formas de cocinar de cada lugar, fiestas y tradiciones, junto a un ejercicio físico diario moderado, favorecido por el clima templado. Es un estilo de vida que la ciencia moderna nos invita a adoptar como un modelo excelente para una vida sana.

Los beneficios para la salud de la DM fueron inicialmente descritos en los años 1950-60 en el "Estudio de los Siete Países" donde se relataba el papel de esta dieta en la enfermedad coronaria. Los hábitos alimentarios en el área mediterránea llamaron la atención como consecuencia de la constatación de que en los países mediterráneos, cuya alimentación se basaba en el consumo de aceite de oliva, frutas, cereales, verduras frescas y vino, la incidencia de enfermedades coronarias era significativamente menor que en otros países del norte de Europa, cuya alimentación se basaba en un alto consumo de cerveza, carne roja, grasas, etc. Estos resultados permitieron a Keys concluir que el tradicional patrón dietético, adoptado por los países de la cuenca del Mediterráneo, podría explicar los beneficios en salud encontrados.

Aunque el concepto de DM engloba patrones de alimentación diferentes, debido al consumo preferente de alimentos locales, este modelo generado en los países de la cuenca mediterránea, cumple una serie de características comunes.

Las características más importantes las podríamos resumir en:

- Alto consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos y cereales integrales.
- Alta ingesta de aceite de oliva, utilizada tanto para cocinar como para aderezar los alimentos.
- Baja ingesta de grasas saturadas.
- Moderado consumo de pescado, especialmente azul.
- Entre baja y moderada ingesta de productos lácteos y principalmente en forma de queso y yogur.
- Baja ingesta de carne y productos cárnicos procesados.
- Regular pero moderada ingesta de vino.
- Bajo consumo de cremas, mantequilla y margarina.
- Alto consumo de ajo, cebolla y especias.

Lo que se pretende la DM es potenciar el consumo de unos alimentos y limitar o excluir el consumo de otros, de forma que la dieta resultante sea lo más beneficiosa posible para la salud, como ampliamente ha sido confirmado por los datos científicos que disponemos.

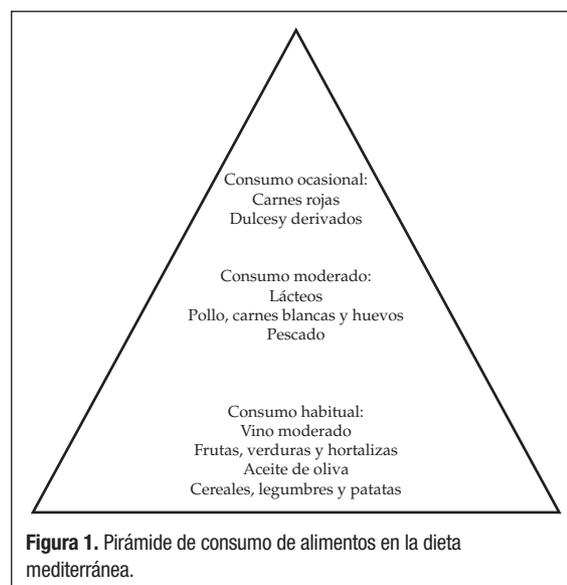


TABLA I. INTEGRANTES CONTEMPLADOS EN CADA GRUPO DE ALIMENTOS
(MODIFICADA DE TRICHOPOULOU ET AL., 2003)

Grupos de alimentos	Integrantes contemplados
1. Vegetales	Acelgas, espinacas, col, coliflor, brócoles, tomate, ensalada, zanahoria, calabaza, judías, berenjenas, calabacines, pepinos, pimientos, espárragos, gazpacho, lechugas, endivias, escarola
2. Frutas y frutos secos	Naranja, pomelo, mandarina, plátanos, manzana, pera, fresas, melocotones, albaricoque, nectarina, cerezas, ciruelas, higos, sandía, melón, uvas, zumos. Almendras, cacahuetes, avellanas, nueces y aceitunas
3. Legumbres	Lentejas, garbanzos, alubias, guisantes
4. Cereales	Pan blanco, pan de molde, arroz, pasta, pizzas. Pan integral, pan de molde integral, cereales integrales
5. Pescados	Pescado blanco (merluza, pescadilla, mero, lenguado, rape...); pescado azul (boquerones, sardinas, atún, salmón...); bacalao; pescados salados/ahumados (mojama, arenque); ostras, almejas, mejillones, gambas, langostinos, cigalas, pulpo...
6. Lácteos	Leche, leche condensada, nata, batidos, yogurt, petit suisse, quesos, natillas, helados
7. Carne	Pollo, ternera, cerdo, conejo, hígado, hamburguesas, embutidos (jamón serrano, jamón cocido, salchichón, chorizo), sobrasada, morcilla, paté
8. Razón grasas monosaturadas/ saturadas	Grasas monosaturadas/ saturadas
9. Alcohol	Vino tinto, vino blanco, vino rosado, vinos espumosos

Para definir la adherencia a la DM, se ha propuesto el índice de Trichopoulou¹¹, que incluye nueve componentes: consumo de verduras, legumbres, frutas, cereales, pescado, carne, leche y sus derivados, cociente entre grasas monosaturadas-saturadas y consumo de alcohol. A cada uno de los componentes se les asigna un valor, de 0 ó 1, y se utiliza la mediana de la muestra para cada uno de ellos como punto de corte, excepto para el alcohol.

Las personas con un valor superior a la mediana en cada uno de los componentes considerados protectores (legumbres, cereales, frutas, verduras, pescado y cociente de ácidos grasos) reciben un punto y con un valor inferior a la mediana en dichos componentes reciben 0 puntos. También reciben un punto si el valor en la ingesta de productos lácteos o carne está por debajo de la mediana y 0 puntos si el valor supera al de la mediana. Si el consumo de alcohol es de 5-25 gramos/día (consumo óptimo) recibe un punto y 0 si el valor es superior o inferior a dicha cifra.

Si se obtiene un punto en todas las características de la DM, se consigue la puntuación máxima (nueve puntos), es decir, máxima adherencia a la DM. Si no se tiene ninguna de estas características su puntuación es mínima (0 puntos), es decir, mínima adherencia a la DM. A mayor puntuación, mayor adherencia a la DM. También se suele resumir con este índice la adherencia a la DM como muy baja (0,1 y 2 puntos), media (3 y 4 puntos), alta (5 y 6 puntos) y muy alta (≥ 7 puntos).

Diversos estudios epidemiológicos han relacionado esta dieta con una menor prevalencia en la población de enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer. En un reciente estudio de intervención dietética multicéntrico (PREDIMED), con 2 grupos de aleatorización, uno suplementado con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos y otro con una dieta control de bajo contenido en grasa, se observó que ambos tipos de DM suplementadas con aceite virgen o frutos secos mostraron una reducción de la incidencia de eventos cardiovas-

TABLA II. CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN FINAL DEL ÍNDICE DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA (MODIFICADO DE TRICHOPOULOU ET AL., 2003)

Elementos beneficiosos	Elementos perjudiciales
(Vegetales, frutas y frutos secos, legumbres, cereales, razón grasas y pescados)	(carnes y productos lácteos enteros)
0 puntos < mediana 1 punto ≥ mediana	1 punto < mediana 0 puntos ≥ mediana
Consumo de alcohol 1 punto 5-25 g/día (mujeres) 1 punto 10-50 g/día (hombres)	

culares (30%), sin diferencia en los pacientes con o sin diabetes tipo 2¹². Todo ello ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS), a los organismos de Salud Pública y a los profesionales de la nutrición a comprometerse en la tarea de promover el consumo de la DM, como medio para racionalizar los hábitos alimentarios y volverlos más saludables.

Sin embargo, este modelo de dieta tradicional no está ajustado al modo en el que nuestra población se alimenta hoy día, habiéndose aumentado el consumo de lácteos, carnes y alimentos procesados. Los últimos eran inexistentes antes y los anteriores, con la mejora económica, se obtienen con más facilidad que en los años en que se introdujo el concepto de DM. Otros cambios, a tener en cuenta, son el mayor uso de aceite de girasol para freír y el consumo de productos de bollería que aportan grasa saturada a la dieta.

En la población española, se ha mostrado una disminución en la adherencia a la DM, corroborado por los informes de la FAO (Food and Agriculture Organization), durante dos períodos, 1961-1965 y 2000-2003. Esta disminución se asocia con una tendencia al sedentarismo y otros hábitos poco saludables^{13,14}.

Un estudio reciente nos muestra los factores que se asocian con una baja adherencia a la DM en una población en edad fértil y gestantes, tales como: menor edad, clase social baja, menor nivel de estudios y hábitos poco saludables, como el tabaquismo o el sedentarismo. De igual modo, mayor edad, clase social y nivel de estudios se asocian con una mayor adherencia a dicho patrón dietético¹⁵.

Los principales cambios observados en las últimas décadas en la alimentación de las pobla-

ciones de los países mediterráneos incluyen: aumento de la ingesta total de energía, un considerable incremento del porcentaje de energía aportado por las grasas, disminución del porcentaje de energía aportado por los carbohidratos y mantenimiento constante del aporte de energía en forma de proteínas.

Todo esto ha hecho que cada vez existan menos diferencias en el patrón de consumo de alimentos entre los países mediterráneos y los del norte de Europa. Estos cambios en el comportamiento alimentario, asociados a una actividad física baja, se han relacionado con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas como: enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer, diabetes tipo 2, caries dental, osteoporosis y algunos trastornos del sistema inmunitario. Paralelamente, las evidencias disponibles hasta el momento indican que la intervención mediante consejo dietético y la educación nutricional podrían influir positivamente en la evolución de estos trastornos crónicos. Por ello, la alimentación tiene un papel central, tanto en la prevención como en el tratamiento, de algunos problemas de salud altamente prevalentes en la actualidad¹⁶.

DIETA MEDITERRÁNEA Y DESARROLLO DE DIABETES DEL ADULTO

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente en los países industrializados y en los últimos años está experimentando un aumento relevante, constituyendo un importante factor de riesgo de cardiopatía isquémica e ictus.

Este aumento está muy relacionado con el envejecimiento de la población, la obesidad y los estilos de vida poco saludables, fundamentalmente

el sedentarismo y las dietas ricas en grasas saturadas. Es por tanto un importante problema de salud pública globalmente y por ello, son actualmente muy importantes las estrategias de prevención primaria de esta patología que permitan cierto control de la enfermedad. Los distintos estudios realizados en España reflejan un importante incremento en la prevalencia de diabetes, que varía entre un 10 al 15%¹⁷.

Las dietas consideradas saludables con restricción energética, junto a un incremento en la actividad física en pacientes con intolerancia a la glucosa, estado prediabético, han mostrado una reducción del riesgo entre un 30 y 70%¹⁸⁻²¹. Estos resultados evidencian que un cambio en el estilo de vida puede reducir la incidencia de diabetes entre sujetos de alto riesgo de padecerla.

Los estudios observacionales han mostrado que dietas ricas en verduras y bajas en carnes rojas y productos lácteos se asocian con una disminución del riesgo de DA, mientras patrones dietéticos ricos en carnes rojas, comidas procesadas, cereales refinados y productos de pastelería incrementan el riesgo de esta patología²².

Asimismo, varios estudios han demostrado una menor incidencia de DA asociado al incremento en la adherencia a una DM en pacientes previamente sanos²³ o incluso en supervivientes de un infarto de miocardio²⁴. Se ha observado una reducción del riesgo de desarrollo de diabetes del 52% en pacientes con riesgo cardiovascular cuando llevaron a cabo una DM enriquecida con grasa procedente de aceite de oliva o frutos secos, comparado con una dieta baja en grasas, con ausencia de un cambio significativo en el peso o en la actividad física¹².

A pesar de incluir un alto contenido en grasas, el patrón de DM es rico en ácidos grasos monoinsaturados, procedentes fundamentalmente del aceite de oliva y pobre en ácidos grasos saturados. Las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados han demostrado mejorar el perfil lipídico y el control glucémico en pacientes con diabetes, lo que sugiere que es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina²⁵⁻³⁰.

DIETA MEDITERRÁNEA Y DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL

La relación entre la DM y la disminución del riesgo de desarrollar DA está ampliamente ana-

lizada a través de múltiples estudios epidemiológicos y clínicos que lo avalan. Sin embargo, no ocurre del mismo modo cuando se estudia la dieta de la embarazada y su influencia sobre el desarrollo de DG. Hasta el momento, son pocos los estudios que relacionan la DM con el descenso del riesgo de desarrollo de DG.

Un metaanálisis de la Cochrane en el que se estudió el asesoramiento nutricional en el embarazo para la prevención de la DG, que incluía tres ensayos clínicos en los que se analizaban dieta rica en fibra y otras con bajo índice glucémico, incluyendo uno de ellos una rutina de ejercicios estándar para todas las participantes, concluyó que si bien se observó que una dieta con bajo índice glucémico fue beneficiosa para algunas medidas de resultado, tanto para la madre como para la descendencia, como menos recién nacidos grandes para la edad gestacional e inferiores niveles maternos de glucemia en ayunas, los resultados no fueron concluyentes, requiriéndose más ensayos clínicos, con tamaños de muestra más grandes y seguimiento más prolongado, para establecer conclusiones más definitivas³¹. En otro metaanálisis posterior de esta corporación, tampoco la evaluación de la dieta y el ejercicio combinado en el embarazo mostró resultados concluyentes³².

En una reciente revisión sistemática de los estudios observacionales de asociación entre DG y factores de la dieta antes o durante el embarazo (incluyendo energía, nutrientes, alimentos y patrones de dieta), se recomienda limitar el consumo de grasas saturadas y colesterol (tales como carnes procesadas y huevos), como parte de una dieta balanceada, aunque no se obtienen otros resultados concluyentes, por la heterogeneidad en el diseño, en la exposición y en las medidas de resultado, así como el limitado número de estudios de cohorte prospectivos ajustados por factores de confusión asociados que no hacen posible la realización de un metaanálisis³³.

En la literatura podemos encontrar algunos estudios en los que se relacionan patrones dietéticos previos a la gestación con un menor riesgo de DG, concretamente los que han utilizado datos del Nurses' Health Study II. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico de DG en esos estudios no se realizó por sobrecarga oral de glucosa, sino que fue informado por las mujeres, y que la evaluación de la dieta se llevó a cabo algunos años antes del embarazo.

Entre estos patrones se encuentra uno alternativo a la DM³⁴, mostrando un 24% de disminución del riesgo de desarrollo de DG en mujeres con alta adherencia al patrón alternativo a la DM previo a la gestación.

Otro de estos estudios es el realizado por Zhang et al.³⁵, en el que se evalúan dos patrones dietéticos, uno llamado “prudente”, caracterizado por un alto consumo de fruta, verduras de hoja verde, aves y pescados y otro denominado “western” en el que predomina una alta ingesta de carne roja, carne procesada, cereales refinados, dulces, patatas fritas y pizza. Este estudio demuestra que los patrones dietéticos previos al embarazo pueden influir sobre el riesgo de desarrollar DG, encontrando una asociación significativa e inversa entre el llamado patrón “prudente” y el riesgo de desarrollar DG. Este patrón “prudente” comparte características con la DM, mucho más cerca de él que del denominado patrón “western”, con el que se evidencia una asociación positiva con la DG, ampliamente explicada fundamentalmente por la ingesta de carnes rojas y procesadas, las cuales en el patrón dietético mediterráneo son de bajo o esporádico consumo. Igualmente, otros autores también encuentran protección frente a la DG con el uso de un patrón dietético “prudente”^{36,37} u otros patrones similares³⁸.

También ha sido estudiado el efecto de una intervención basada en medidas dietéticas y de ejercicio físico sobre pacientes con riesgo de desarrollar DG (con antecedentes de DG y/o IMC>30), observando una reducción de la incidencia de DG del 39%³⁹, lo que en población no seleccionada podría tener incluso mayor impacto. En dicho estudio, la dieta recomendada es muy similar a la DM, rica en verduras, frutas, fibra y con bajo consumo de productos cárnicos, observando un efecto beneficioso de un mejor patrón dietético basado en recomendaciones nutricionales, junto a la actividad física, en población no mediterránea y con una intervención limitada al período gestacional.

Sólo recientemente se han publicado datos específicamente sobre la relación existente entre el patrón de DM y el desarrollo de DG. Un estudio, llevado a cabo en diez países mediterráneos, ha puesto de manifiesto una reducción de la incidencia de DG en gestantes con buena adherencia a un patrón de DM. La reducción en la incidencia de DG varía entre un 34-38% según los cri-

terios utilizados para el diagnóstico de DG, en aquellas pacientes situadas en el tercil superior de adherencia a DM⁴⁰.

Asimismo, en una cohorte australiana se ha comprobado esta reducción de la DG con la adherencia a la DM en un modelo ajustado, mientras que el patrón denominado “carnes, aperitivos y dulces” muestra asociación con un mayor riesgo de DG, después de ajustar por factores de confusión (socioeconómicos, reproductivos y de estilo de vida)⁴¹.

Los mecanismos por los que el patrón de DM protege del desarrollo de DG no están totalmente aclarados. Como ya otros autores han defendido, es difícil y complicado separar de forma específica los efectos de los distintos alimentos o comidas, pues no comemos nutrientes sino alimentos⁴² y a menudo patrones dietéticos ricos en un nutriente, tienden a asociarse con un mayor o menor consumo de otros, siendo muy compleja su separación. De hecho, se sabe que aquellas personas con una alta adherencia a un patrón dietético mediterráneo no podrían consumir las elevadas cantidades de verduras y legumbres que ingieren, de no ser por su acompañamiento con aceite de oliva como aderezo en ensaladas, frituras y guisos⁴³.

Se ha sugerido que el estrés oxidativo e inflamatorio puede influir como marcador de posibles vías involucradas en la patogénesis de la DG⁴⁴. Los alimentos ricos en azúcar y grasas saturadas han demostrado promover el estrés oxidativo y la inflamación^{45,46}, mientras que las verduras, legumbres, nueces y granos enteros son bajos en energía y grasa y tienen un alto contenido de fibra dietética, magnesio, vitamina E y otros antioxidantes que pueden contribuir a la reducción de los marcadores de estrés oxidativo y la inflamación⁴⁵⁻⁴⁷. No está claro si esta posible vía, que une dieta con DG, es independiente del índice de masa corporal, pues el estrés oxidativo y la inflamación se han sugerido como procesos que pueden vincular la adiposidad con el desarrollo de DG⁴⁸, aunque se necesitan más estudios para dilucidar los efectos y las interrelaciones entre la dieta, el estrés oxidativo, la inflamación, la adiposidad y el desarrollo de DG⁴¹.

El análisis de patrones dietéticos ofrece una oportunidad más práctica y aplicable de intervención en salud pública, además de tener en cuenta las posibles interacciones o efectos sinér-

gicos que pueden existir entre los distintos componentes de un determinado patrón dietético.

Los beneficios demostrados de la DM probablemente no son debidos al efecto aislado de algún componente de la misma, sino al conjunto de todos ellos. No debemos olvidar que la DM no sólo incluye una serie de alimentos más o menos recomendados, sino que ninguno de los alimentos existentes está prohibido en ella, es una dieta sabrosa, variada y económica, que impulsa fundamentalmente el consumo de alimentos locales, y cuyo beneficio radica tanto en la variedad de los alimentos que se incluyen como en las técnicas culinarias utilizadas para optimizar sus cualidades y la forma de consumirlos.

La DG se caracteriza por una función insuficiente de las células beta del páncreas para hacer frente a las necesidades maternas⁶. Se trata de una enfermedad crónica de defecto de la célula beta que está presente antes y después del embarazo, provocando un aumento en la glucemia. Esta hipótesis sugiere que cuando la DG se diagnostica, incluye a algunas mujeres con intolerancia a la glucosa preexistente, que se pone de manifiesto por las pruebas de cribado durante el embarazo,

por lo que serían en realidad mujeres con prediabetes puestas en evidencia por la gestación.

Por tanto, la adherencia a la DM en la etapa previa al embarazo y durante el mismo parece reducir el riesgo de DG minimizando la susceptibilidad de estas pacientes, tal y como se ha demostrado el efecto protector que la DM ejerce sobre la DA y en la protección de la DA en pacientes que han padecido DG, en la que se ha demostrado una reducción del 40% del riesgo⁴⁹.

VISIÓN PERSONAL

La DM es reconocida como un patrón dietético saludable capaz de prevenir la aparición de diversas patologías. A diferencia de la DA, en el caso de la DG no existen muchos estudios que avalen la protección que ofrece la DM. Sin embargo, aunque la evidencia disponible, aun siendo positiva, no es tan amplia, cabe esperar un efecto protector de la DM sobre el desarrollo de DG, que además con el mantenimiento de la adherencia a este patrón dietético, tendría influencia sobre el eventual desarrollo posterior de DA en mujeres con diagnóstico previo de DG.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-82.
2. Jiménez-Moleón JJ, Bueno Cavanillas A, Luna del Castillo JD, Lardelli Claret P, García-Martín M, Gálvez Vargas R. Prevalence of gestational diabetes mellitus. Variations related with the screening strategy used. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 831-7.
3. Ricart W, López J, Mozas J, et al. Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GPGC thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005; 48: 1135-41.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773-9.
5. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-68.
6. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is Gestational Diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2): S105-11.
7. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Av Diabetol* 2015; 31: 45-59.
8. González Agüero R, Sobreviela M, Torrijo C, Fabre E. Alimentación y nutrición materna durante el embarazo. En: Fabre E (ed). Manual de asistencia al embarazo normal. 2ª ed. INO Reproducciones, pp 265-314, Zaragoza. 2001.
9. Keys A, Grande F. Role of dietary fat in human nutrition. *Am J Public Health* 1957; 47: 1520-30.
10. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of cultura, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 11: 383-89.
11. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.

12. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 14-9.
13. Da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1676-84.
14. Chatzi L, Mendez M, Garcia R, et al. Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *Br J Nutr* 2012; 107: 135-45.
15. Olmedo-Requena R, Fernández JG, Prieto CA, Moreno JM, Bueno-Cavanillas A, Jiménez-Moleón JJ. Factors associated with a low adherence to a Mediterranean diet pattern in healthy Spanish women before pregnancy. *Public Health Nutr* 2014; 17(3): 648-56.
16. Eyre H, Kahn R, Roberson RM, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes. A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109:3244-55.
17. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 352-5.
18. Tuomilehto J, Linström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
19. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 152-162.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
21. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-97.
22. Kastorini CM, Panagiotakos DB. Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes; from research to clinical practice; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5: 221-27.
23. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Córdoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 1348-51.
24. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667-75.
25. Rocca AS, La Greca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinol* 2001; 142: 1148-55.
26. Ros E. Dietary cis- monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(Suppl): 617-25S.
27. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, et al. MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 434-44.
28. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica Study. *Lipids Health Dis* 2007; 19: 6-22.
29. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 97-102.
30. Roman B, Carta L, Martínez-González MA, Serra-Majem L. Effectiveness of the Mediterranean diet in the elderly. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 97-109.
31. Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16; (2): CD006674.
32. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 12; 4: CD010443.
33. Schoenaker DA, Mishra GD, Callaway LK, Soedamah-Muthu SS. The role of energy, nutrients, foods, and dietary patterns in the development of gestational diabetes mellitus: A systematic review of observational studies. *Diabetes Care* 2016; 39: 16-23.
34. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, et al. Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(2): 289-95.
35. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2604-13.

36. Tryggvadottir EA, Medek H, Birgisdottir BE, Geirsson RT, Gunnarsdottir I. Association between healthy maternal dietary pattern and risk for gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2015; . doi: 10.1038/ejcn.2015.145. [Epub ahead of print].
37. He JR, Yuan MY, Chen NN, et al. Maternal dietary patterns and gestational diabetes mellitus: a large prospective cohort study in China. *Br J Nutr* 2015 28; 113: 1292-300.
38. Shin D, Lee KW, Song WO. Dietary patterns during pregnancy are associated with risk of gestational diabetes mellitus. *Nutrients* 2015; 7: 9369-82.
39. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish gestational diabetes prevention study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 24-30.
40. Karamanos B, Thanopoulou A, Anastasiou E, et al. Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 8-13.
41. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Callaway LK, Mishra GD. Pre-pregnancy dietary patterns and risk of gestational diabetes mellitus: results from an Australian population-based prospective cohort study. *Diabetologia* 2015; 58: 2726-35.
42. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1-2.
43. Trichopoulos D, Lagiou P. Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 7-8.
44. McCurdy CE, Friedman JE. Mechanisms underlying insulin resistance in human pregnancy and gestational diabetes mellitus. En: Kim C, Ferrara A (eds). *Gestational diabetes during and after pregnancy*. Springer-Verlag, pp 125-138, London. 2010.
45. Fung TT, McCullough ML, Newby P, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 163-73.
46. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004, 80: 1029-35.
47. Dai J, Jones DP, Goldberg J, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1364-70.
48. Retnakaran R. Inflammation, adipokines, and gestational diabetes mellitus. En: Kim C, Ferrara A (eds). *Gestational diabetes during and after pregnancy*. Springer-Verlag, pp 139-153, London. 2010.
49. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1566-72.

[r e v i s i ó n]

Nutrientes e inmunidad

Hegoi Segurola Gurrutxaga, Guillermo Cárdenas Lagranja y Rosa Burgos Peláez

Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España

>>RESUMEN

Palabras clave

nutriente,
sistema inmune,
imunonutriente

La relación entre nutrición e inmunidad es un campo muy atractivo y complejo. La nutrición es un componente determinante en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmune. Los datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones.

En la actualidad se puede debatir si la composición de la dieta podría condicionar la respuesta metabólica e inflamatoria del organismo, incidiendo en la evolución clínica del paciente. ¿Nutrir consiste solo en proporcionar calorías, proteínas, lípidos y otros nutrientes al organismo para mantener un adecuado funcionamiento? Del concepto de nutriente como componente presente en los alimentos, asimilado por nuestro organismo y utilizado para obtener energía, para reparar tejidos o para regular diferentes procesos metabólicos hemos pasado al de inmunonutriente, que además de proporcionar los beneficios anteriores expuestos, es capaz de influir en el sistema inmunitario.

En los últimos años la literatura acumula evidencias de cómo los aminoácidos influyen sobre el sistema inmunitario. También disponemos de datos sobre cómo el componente nitrogenado no proteico, los nucleótidos de la dieta, modulan el sistema tanto a nivel intestinal como sistémico. Respecto a los lípidos, conocemos cada vez mejor cómo los ácidos grasos, sobre todo los poliinsaturados, influyen sobre el sistema inmune y los procesos inflamatorios.

En la última década se ha investigado para conocer a fondo el papel de ciertos micronutrientes sobre el sistema inmune, como el hierro, el cobre, el zinc y las vitaminas liposolubles (sobre todo la A, D y E); pero también se han obtenido nuevos datos que abogan por la importancia de otros micronutrientes como el selenio, la glutamina, los aminoácidos ramificados y algunas vitaminas, como la vitamina D.

La proliferación de los linfocitos se produce gracias a la activación de los receptores del ácido retinoico y, por ello, la vitamina A juega un papel fundamental en el desarrollo y en la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th2. Se han revisado los beneficios de la suplementación con vitamina A en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por sarampión agudo en lactantes y niños, y también los efectos positivos de su suplementación en las enfermedades diarreicas en los niños en edad preescolar en los países en desarrollo, en las infecciones respiratorias agudas, en la malaria, en la tuberculosis y en las infecciones de las mujeres embarazadas.

Correspondencia

Hegoi Segurola Gurrutxaga. Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: hsegurola@vhebron.net

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia actual del papel de los nutrientes en el complejo sistema inmune.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 1-19
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5034

Key words

nutrients,
immunity system,
vitamins and minerals
metabolisme

>>ABSTRACT

The relationship between nutrition and immunity is a very interesting and complex field. Nutrition is a key component in the development and maintenance of the immune response. Existing epidemiological data relates the presence of nutritional deficits with immune imbalances and an increased risk of infection.

Today, instead of only focusing on the effect of diet composition on body metabolic, we can also study the clinical evolution of the patient in the inflammatory response. We can ask ourselves: Does nourishment consist of only providing calories, proteins, lipids and other nutrients to the body for proper body maintenance?

Instead of interpreting the role of a nutrient solely a component in food, assimilated by the body and used for energy, tissue repair, and regulation of various metabolic processes we have suggested the additional role of immunonutrient which, in addition to providing the above benefits, is capable of influencing the immune system.

In recent years there has been evidence in the literature on how amino acids influence the immune system. We also have data on how the non-protein nitrogen component (nucleotide diet) modulates the systemic intestine.

Regarding lipids, knowledge is growing, especially concerning how polyunsaturated fatty acids influence the immune and inflammatory system.

In the last decade there have been investigations on the role of certain micronutrients on the immune system, such as iron, copper, zinc, and fat-soluble vitamins (especially A, D and E); but new data have also been obtained that advocate the importance of other micronutrients such as selenium, glutamine, branched amino acids and other vitamins.

Lymphocyte proliferation operates through activation of retinoic acid receptors, and therefore Vitamin A plays a key role in the development and differentiation of lymphocytes Th1 and Th2. We have reviewed the benefits of vitamin A supplementation in reducing morbidity and mortality from acute measles in infants and children, together with the positive effects of its supplementation in acute respiratory infections, malaria, tuberculosis and diarrheal disease in preschool children from development countries.

The objective of this review is to summarize the current evidence for the role of nutrients in the complex body immune system.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 1-19
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5034

INTRODUCCIÓN

Los alimentos en su conjunto y los nutrientes que los componen ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento correcto del sistema inmune. En este artículo revisaremos los nutrientes que tienen mayor influencia en el funcionamiento y desarrollo del sistema inmune.

La relación entre nutrición e inmunidad es un campo muy atractivo y complejo. La nutrición es un componente importante y determinante de la respuesta inmune. Los datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones. Los alimentos en general y particularmente los nutrientes ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento adecuado del sistema inmune. En ese sentido es lógico pensar que cualquier desequilibrio nutricional podrá afectar a la competencia del sistema inmune¹.

Los estados de desnutrición son procesos complejos en los que se presentan múltiples deficiencias de nutrientes. Dada la relación que existe entre nutrición e inmunidad, los estudios de inmunocompetencia proporcionan indicadores indirectos sensibles de estado nutricional, así que, diferentes pruebas inmunológicas se transforman en herramientas para el diagnóstico del estado nutricional y de seguimiento tras las intervenciones nutricionales. No obstante, existen otras herramientas validadas y usadas frecuentemente que no tienen relación alguna con el sistema inmune.

Un aspecto importante es la respuesta del sistema inmune intestinal, que se activa frente a agentes infecciosos y es capaz de diferenciar entre agentes peligrosos e inoctrinos. Pero en condiciones patológicas la respuesta del sistema inmune intestinal puede reaccionar frente a estructuras propias, dando lugar a enfermedades autoinmunes o bien frente a agentes externos alimentarios inoctrinos.

Cuando hablamos de desnutrición e inmunidad debemos recordar las reflexiones de Chandra acerca de los nutrientes y el sistema inmune² (Tabla I). La alteración en la respuesta inmune se da precozmente ante una reducción de la ingesta de micronutrientes.

TABLA I. REFLEXIONES DE CHANDRA ACERCA DE NUTRIENTES Y SISTEMA INMUNE

- El grado de inmunocompetencia se relaciona con:
 - 1) tipo de nutriente implicado
 - 2) interacciones que pueda presentar con otros nutrientes esenciales
 - 3) grado o gravedad del déficit
 - 4) la presencia de enfermedades concomitantes
 - 5) la edad del individuo.
- Las anomalías inmunitarias son predictivas de la evolución y en especial de la morbimortalidad.
- El aporte excesivo de algunos micronutrientes se asocia con pruebas inmunológicas alteradas.
- Las pruebas de inmunocompetencia son útiles tanto para valorar las necesidades biológicas como los valores de Seguridad en los aportes de micronutrientes.

Tomado de Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future².

La desnutrición ha sido asociada con un elevado riesgo de complicaciones en el post operatorio, en particular con el riesgo de infección nosocomial, fundamentalmente neumonías, fallo respiratorio y aumento de días de ventilación mecánica y días de ingreso en UCI³.

En la actualidad se puede debatir si la composición de la dieta podría condicionar la respuesta metabólica e inflamatoria del organismo, incidiendo en la evolución clínica del paciente. ¿Nutrir consiste sólo en proporcionar calorías, proteínas, lípidos y otros nutrientes al organismo para mantener un adecuado funcionamiento? Del concepto de nutriente como componente presente en los alimentos, asimilado por nuestro organismo y utilizado para obtener energía, para reparar tejidos, o para regular diferentes procesos metabólicos hemos pasado al de inmunonutriente, que además de proporcionar los beneficios anteriores expuestos, es capaz de influir en el sistema inmunitario^{2,4}.

Se han identificado hasta la fecha numerosos componentes de la dieta que poseen acción inmunoestimuladora. El objetivo de esta revisión es enumerar los inmunonutrientes más importantes, definir sus características y valorar su uso y eficacia en la práctica clínica diaria en base a la evidencia científica actual.

Ya en las primeras publicaciones en relación a nutrición y sistema inmune se concluía que la presencia de desnutrición calórico-proteica y/o el déficit de un determinado nutriente, podían inhibir el desarrollo del sistema inmune. Es evidente la relación entre desnutrición y sistema inmune, pero en la actualidad ha cobrado un especial interés la influencia de la nutrición sobre el sistema inmunitario del individuo sano.

El primer contacto entre los alimentos y el sistema inmune tiene lugar en el tracto gastrointestinal. Existen pocos datos acerca de cómo las proteínas y sus componentes (aminoácidos), los lípidos y sus componentes principales (ácidos grasos), los hidratos de carbono, los minerales y las vitaminas, influyen sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune intestinal y sistémico.

En los últimos años la literatura acumula evidencias de cómo los aminoácidos influyen sobre el sistema inmunitario. También disponemos de datos de cómo el componente nitrogenado no proteico, los nucleótidos de la dieta, modulan el sistema tanto a nivel intestinal como sistémico. Respecto a los lípidos, conocemos cada vez mejor cómo los ácidos grasos, sobretodo los poliinsaturados, influyen sobre el sistema inmune y en procesos inflamatorios. Además se han obtenido evidencias del efecto de los niveles de glucosa en sangre, en los casos de hipoglucemia e hiperglucemia, en los procesos inmunitarios.

En la última década se ha investigado para conocer a fondo el papel de ciertos micronutrientes sobre el sistema inmune, como el hierro, el cobre, el zinc, y las vitaminas A y E; pero también se han obtenido nuevos datos que abogan por la importancia de otros micronutrientes como el selenio y algunas vitaminas, como la vitamina D.

El estudio de los efectos de los nutrientes sobre el sistema inmune es un tema en constante debate, de hecho existen revisiones sobre este tema que cuestionan si el sistema inmune es un órgano diana para alimentos funcionales o si la inmunonutrición es un área a potenciar y desarrollar para solucionar o mejorar la respuesta inmune del individuo.

La genética, el sexo, la edad, la exposición a agentes patógenos, el estado hormonal, vacunaciones, ejercicio, estrés, consumo de tabaco,

alcohol, obesidad, etcétera. son factores que debemos tener en cuenta como fuente de variación en las respuestas inmunitarias. El estado nutricional y los hábitos dietéticos son una de las fuentes principales de variación, y durante estos años se ha estudiado y avanzado en entender los mecanismos por los que una dieta adecuada y un correcto estado nutricional pueden favorecer de forma positiva en el desarrollo de una inmunidad adecuada.

SISTEMA INMUNITARIO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

El sistema inmunitario intestinal^{5,6,7}, conocido como tejido linfoide asociado al intestino (GALT) es un órgano linfoide secundario, que se encarga de procesar aquellos antígenos que interaccionan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunitaria.

Las mucosas del tracto intestinal humano abarcan una superficie de área de aproximadamente de 400 m², cubierta por una capa fina de células que conforman el epitelio de absorción intestinal que está expuesto a multitud de bacterias y antígenos alimentarios. Este epitelio intestinal está compuesto por una unión de células epiteliales que impiden la penetración de antígenos. También forman parte del epitelio intestinal las células de *Globet*, células de *Panet* y linfocitos.

Las placas de *Peyer* constituyen la parte más importante del tejido linfoide organizado del sistema inmune y el lugar inductor de inmunidad de las mucosas. Son permeables a la entrada de antígeno y son las responsables de la regulación de la respuesta inmune frente a antígenos alimentarios y bacterianos. Contienen todas las células necesarias para inducir y regular una respuesta inmune.

Las funciones principales del sistema inmune intestinal son:

- Exclusión inmune. Proceso no inflamatorio mantenido por factores específicos (IgAs, IgMs) y no específicos (moco, peristaltismo)
- Eliminación inmune. Los antígenos peligrosos son eliminados por Ac específicos y mecanismos de defensa innata (complemento, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y otras).

- Regulación inmune o tolerancia oral. El tracto intestinal mantiene una homeóstasis entre proceso peligroso y no peligroso a nivel local y sistémico.

El organismo humano dispone de diferentes mecanismos de defensa contra agentes infecciosos. La primera barrera de defensa la forman las **barreras fisicoquímicas**, y la segunda, el **sistema linfoide**. La barrera física está formada por la piel y las mucosas íntegras; por otro lado la barrera química la constituyen ciertas enzimas (lisoenzimas), el pH ácido de las secreciones gástricas...etc. El sistema linfoide está integrado por una estructura muy compleja en la que se encuentra la médula ósea, el bazo, timo y los ganglios linfáticos. Parte del tejido linfoide se ubica en las principales puertas de entrada de la mucosa GI, respiratoria y urogenital, denominándose tejido linfoide asociado a las mucosas (mucose-associated lymphoid tissue, **MALT**). De entre ellos, el que adquiere mayor importancia a nivel nutricional es el tejido linfoide asociado al intestino (gut associated lymphoid tissue, **GALT**) que constituye más del 25% de la mucosa intestinal e interactúa con los mecanismos generales del sistema inmune.

En la mucosa del tracto GI, las placas de *Peyer* y los folículos linfáticos forman el tejido linfoide organizado, encargado del reconocimiento de los antígenos y de la activación clonal. El tejido linfoide difuso, integrado por linfocitos intraepiteliales tiene una actividad efectora encargándose de la producción de anticuerpos y de la acción citotóxica, a través de la producción de citoquinas.

La microbiota intestinal y los antígenos microbianos contribuyen al desarrollo del sistema inmunitario de la mucosa intestinal. El 70-80% de las células productoras de inmunoglobulinas se localizan en la mucosa intestinal, fundamentalmente de inmunoglobulina A (IgA). Los antígenos que acceden al organismo por el tubo digestivo a través de la cavidad oral producen inicialmente un efecto local en el sistema GALT, arrancando así la activación del sistema inmunitario, que será humoral o celular tóxica según las características de los antígenos.

Para terminar de entender la interacción entre alimentación-nutrición e inmunidad hay que recordar el efecto de algunos componentes de la dieta sobre el sistema inmune. Los animales

de experimentación criados en un continuo ambiente de aislamiento respiratorio y digestivo, respirando aire filtrado y recibiendo alimentos microbiológicamente estériles, experimentan un retraso en el desarrollo de sus funciones inmunitarias, retraso que se recupera cuando se devuelve a una situación de normalidad ambiental. Se conoce que la deficiencia inmunitaria a veces se puede evitar o corregir añadiendo a la dieta determinantes nutrientes capaces de modificar el sistema inmune.

MARCADORES INMUNOLÓGICOS Y ESTADO NUTRICIONAL

Podemos evaluar el estado nutricional de un individuo mediante un estudio antropométrico completo, una valoración dietética con la que nos hacemos una idea de los hábitos dietéticos e ingesta habitual de la persona, mediante parámetros bioquímicos como la albúmina o la prealbúmina, observaciones clínicas o mediante evaluaciones funcionales. En la tabla II enumeramos algunos de los marcadores inmunológicos para evaluar el estado nutricional.

Mediante diferentes pruebas inmunológicas podemos llevar a cabo una evaluación de la respuesta inmune. Estas pruebas se transforman en herramientas para valorar el estado nutricional, el seguimiento y la evaluación del éxito de la intervención nutricional realizada⁸.

El número de linfocitos T queda disminuido en los casos de desnutrición calórico-proteica a la vez que se produce un incremento de los linfocitos T inmaduros. La desnutrición provoca

TABLA II. MARCADORES INMUNOLÓGICOS PARA EVALUAR EL ESTADO NUTRICIONAL

- Medición ecográfica del timo
- Determinación de timulina
- Recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria
- Análisis de subpoblaciones linfocitarias
- Inmunoglobulinas
- Proteínas del sistema complemento
- Proliferación linfocitaria en respuesta a antígenos y mitógenos
- Producción de citocinas
- Fagocitosis y capacidad oxidativa
- Proteínas de inflamación
- Ensayos de citotoxicidad
- Test cutáneos de hipersensibilidad

también una atrofia del epitelio del timo, órgano del sistema linfático encargado del desarrollo y maduración del sistema linfático y del sistema inmune. Esta atrofia provoca entre otros inconvenientes, la no diferenciación y maduración de los timocitos, principales responsables de la correcta función del timo.

Existen pruebas cutáneas usadas para evaluar la capacidad del organismo de reconocer y destruir patógenos (prick test o RASH cutáneos). El resultado de estas pruebas funcionales, ante el paciente malnutrido o con deficiencias específicas de micronutrientes, se encuentran frecuentemente alteradas pero se pueden revertir tras una intervención nutricional adecuada.

La importancia de la evaluación de los parámetros inmunológicos no solo es importante en la práctica clínica habitual, también es una herramienta en la monitorización del estado nutricional de los individuos. Cada vez más nos encontramos con ingestas inadecuadas, tanto por exceso como por defecto y que no se adecuan a las recomendaciones nutricionales actuales induciendo a alteraciones a nivel inmunológico^{9,10,11}.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Las vitaminas hidrosolubles (B₆, ácido fólico, B₁₂, C) representan un grupo esencial de nutrientes para el sistema inmunitario ya que realizan numerosas funciones que regulan la respuesta inmunitaria de nuestro organismo frente a posibles ataques externos (virus, bacterias,...)

El papel de las vitaminas hidrosolubles en el sistema inmunitario y los efectos de su déficit y suplementación se puede ver en la tabla III¹².

TABLA III. PAPEL DE LA VITAMINA D EN EL SISTEMA INMUNE

- Potente modulador del sistema inmune, sobre todo cuando se metaboliza a la forma 1,25-OH D3
- Implicada en la proliferación y diferenciación celular
- La mayoría de las células de sistema inmune son encargadas de expresar los receptores de vitamina D, excepto las células B.
- Mejora la inmunidad innata mediante el aumento de la diferenciación de los monocitos a macrófagos.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Las vitaminas liposolubles (A, D y E) desempeñan un papel fundamental, ya que poseen importantes funciones que regulan la respuesta inmunitaria, como ayudar a la correcta diferenciación de tejido epitelial o estimular la producción de células indispensables para el correcto funcionamiento del sistema inmune como leucocitos, anticuerpos, etc. Un resumen del papel de las vitaminas liposolubles en el sistema inmunitario y efectos de su déficit y suplementación se puede ver en la tabla IV⁸.

Vitamina A

La vitamina A se obtiene a partir de la dieta y es transportada en la sangre como un complejo con la proteína de unión a retinol y transtiretina. En el hígado, el retinol se esterifica a éter de retinilo y se almacena en las células estrelladas. En otros tejidos, incluyendo las células inmunes intestinales, se metaboliza el retinol y sus metabolitos son eliminados mediante la bilis y la orina.

La vitamina A, así como otros retinoides relacionados, tiene un papel muy importante en la regulación del sistema inmune tanto innato como en el secundario y en la respuesta humoral de los anticuerpos¹³. Supone un nutriente esencial para la normal diferenciación del tejido epitelial y está involucrado en la expresión génica.

Ya se sabe desde hace años que la proliferación de los linfocitos se produce gracias a la activa-

TABLA IV. EFECTOS DE UN DÉFICIT O UNA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

- El déficit de vitamina D se correlaciona con una mayor susceptibilidad a padecer infecciones debido a una alteración de la inmunidad innata localizada y debido a defectos en la respuesta inmune celular específica del antígeno.
- La vitamina D inhibe la maduración de las células dendríticas reduciendo la capacidad para inducir la proliferación de células T y la producción de citoquinas; favoreciendo una respuesta tipo Th2
- La suplementación con vitamina D (1,25-OH D3) en individuos con trastornos autoinmunes, junto con una dieta rica en calcio, ejerce un efecto inhibitor sobre la progresión de la patología (se promueve una respuesta tipo Th2 inhibiendo la respuesta tipo Th1)

ción de los receptores de ácido retinoico y por eso la vitamina A juega un papel fundamental en el desarrollo y en la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th2¹⁴.

En la década de los 80 ya se justificó que una deficiencia de esta vitamina provocaba una alteración de la integridad de la mucosa epitelial hecho que conllevaba a un aumento de la susceptibilidad a diversos patógenos en los ojos y en el tracto respiratorio e intestinal. Así mismo su déficit también perjudica al sistema inmunitario innato al dificultar la regeneración de la barrera epitelial dañada por la inflamación y al disminuir la resistencia a la infección por patógenos.

Se han revisado los beneficios de la suplementación con vitamina A en la reducción de morbilidad y mortalidad por sarampión agudo en lactantes y niños y también los efectos positivos de su suplementación en las enfermedades diarreicas en los niños en edad preescolar en los países en desarrollo, en las infecciones respiratorias

agudas, la malaria, la tuberculosis y las infecciones en las mujeres embarazadas. Una suplementación con vitamina A puede mejorar el estado inflamatorio que se produce en ausencia de esta vitamina¹⁵. Puede ser beneficiosa en cuanto a la reducción de morbi-mortalidad de enfermedades infecciosas, sobretudo en niños de países en vía de desarrollo y potencia una mejor respuesta de los anticuerpos a las vacunas^{16,17}.

El déficit también produce inflamación y potencia la existencia de condiciones inflamatorias. Niveles por debajo de las cifras recomendadas en niños mostraban un incremento del riesgo de desarrollar patología respiratoria e incrementar la severidad de los cuadros de diarrea¹⁸. En este sentido una suplementación con vitamina A puede disminuir la severidad de las infecciones oportunistas.

Un exceso en la ingesta, en cambio, suprime las funciones de las células T aumentando de esta forma la susceptibilidad a patógenos infecciosos.

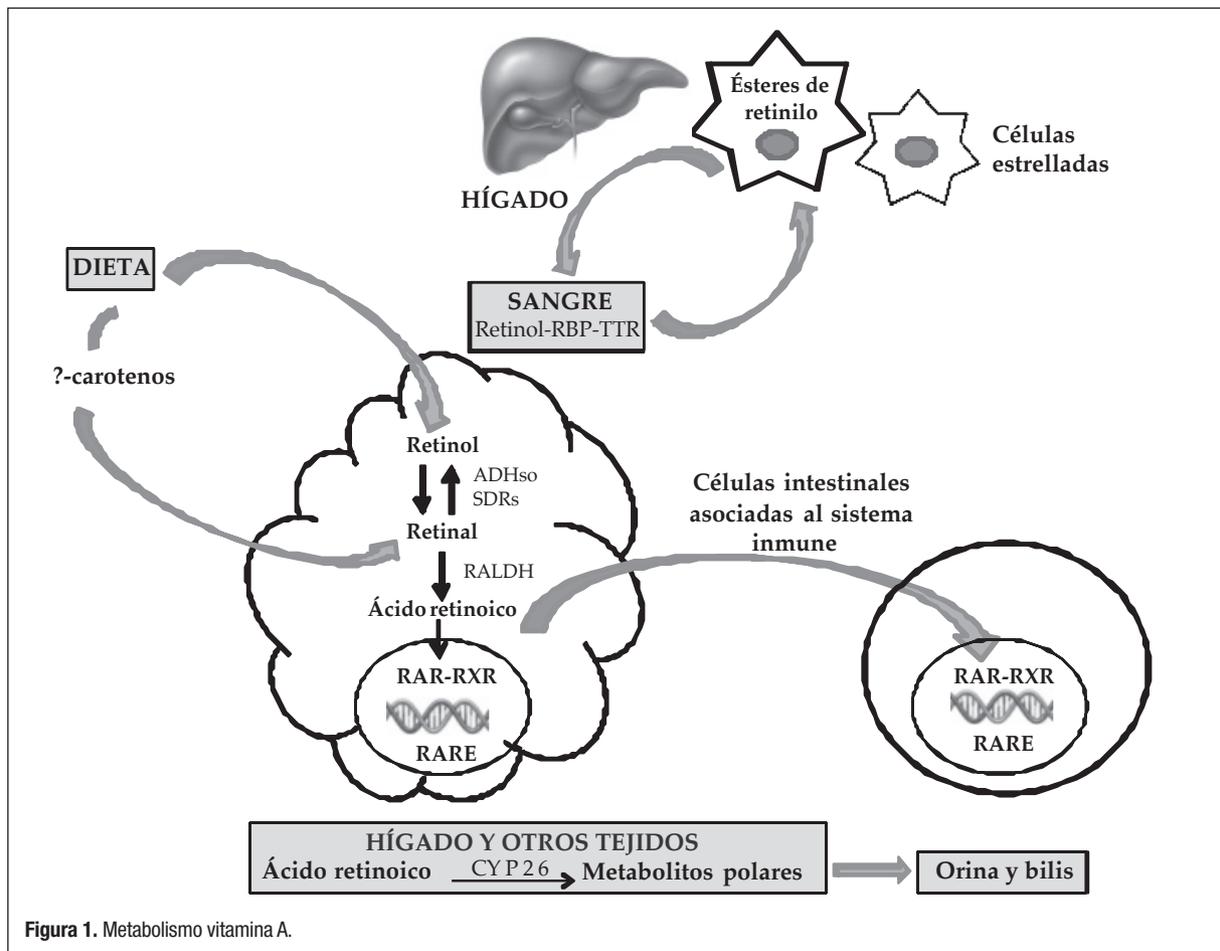


Figura 1. Metabolismo vitamina A.

Estudios comunitarios de mortalidad, muestran aún controversia en sus resultados a cerca de los efectos de de la vitamina A sobre patología respiratoria, en cuanto a la mejora de los síntomas, al incremento del riesgo de infección respiratoria y al incremento de la gravedad en los casos de neumonía.

Una suplementación con vitamina A no ha demostrado una mejora directa de la inmunidad específica contra el VIH. Por otro lado la suplementación con vitamina A podría potenciar el desarrollo de la inmunidad entre los lactantes y niños pequeños en áreas endémicas de malaria, lo que reduciría la carga de morbilidad por malaria en estos grupos de edad.

En la tabla II se muestra entre otras vitaminas, el papel de la vitamina A en el sistema inmune y los efectos de su déficit y de su suplementación.

Vitamina D

Las dos fuentes principales de obtención de vitamina D son la luz solar y a través de la dieta. La radiación solar ultravioleta (longitudes de onda entre 290-315 nm) penetra en la piel y convierte la molécula 7- hidroxicoolesterol en previtamina D₃, que rápidamente es convertida en vitamina D₃. La exposición excesiva a la luz solar no causa intoxicación de vitamina D ya que el exceso de previtamina D₃ o de vitamina D₃ es destruida por la propia luz solar^{19,20}.

La previtamina D es hidroxilada en el hígado a 25-OH vitamina D₃, que es la forma principal de circulación, y se rehidroxila en los riñones mediante la acción de la proteína citocromo P450 a 1,25 vit D, que actúa sobre el sistema inmune.

La vitamina D ejerce sus efectos positivos sobre diferentes tipos de células inmunitarias: macrófagos, células dendríticas, células T y B. Los macrófagos y las células dendríticas expresan receptores de vitamina D. Los efectos de la vitamina D en las células inmunitarias afectan de tal forma que pueden activar o inhibir varios mediadores de nuestra respuesta inmune como se muestra en la figura 2.

En la tabla III y tabla IV resumimos el papel de la vitamina D en el sistema inmune, los efectos de un déficit de vitamina D y los efectos de una suplementación, respectivamente²¹.

Tenemos estudios recientes que demuestran el importante papel clínico de la vitamina D en el sistema inmune, principalmente en los casos de infección del tracto respiratorio superior, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en infección por HIV, en pacientes críticos y en infecciones respiratorias en niños. A continuación revisaremos algunos de ellos.

En un estudio de *Ginde y colaboradores*²² realizado en los estados de Massachusetts y Colorado con una amplia población (n = 18.883 personas) en el marco la Tercera Encuesta Nacional de Nutrición (2009), se mostró una correlación inversa entre niveles de vitamina D e infección del tracto respiratorio superior, sobre todo en los casos de asma y EPOC. El riesgo relativo de infección para los niveles bajos de vitamina D fue de 1.36 para el total de la población, de 5.6 para los pacientes con asma y de 2.2 para los pacientes con EPOC.

Ya unos años antes, en 2007 *Laaksi y colaboradores*²³ mostraban en una población de 800 jóvenes militares finlandeses, todos hombres, que niveles bajos de vitamina D se asociaban de forma independiente con infección de vías respiratorias, incluso después de tener en cuenta y analizar otros factores de confusión.

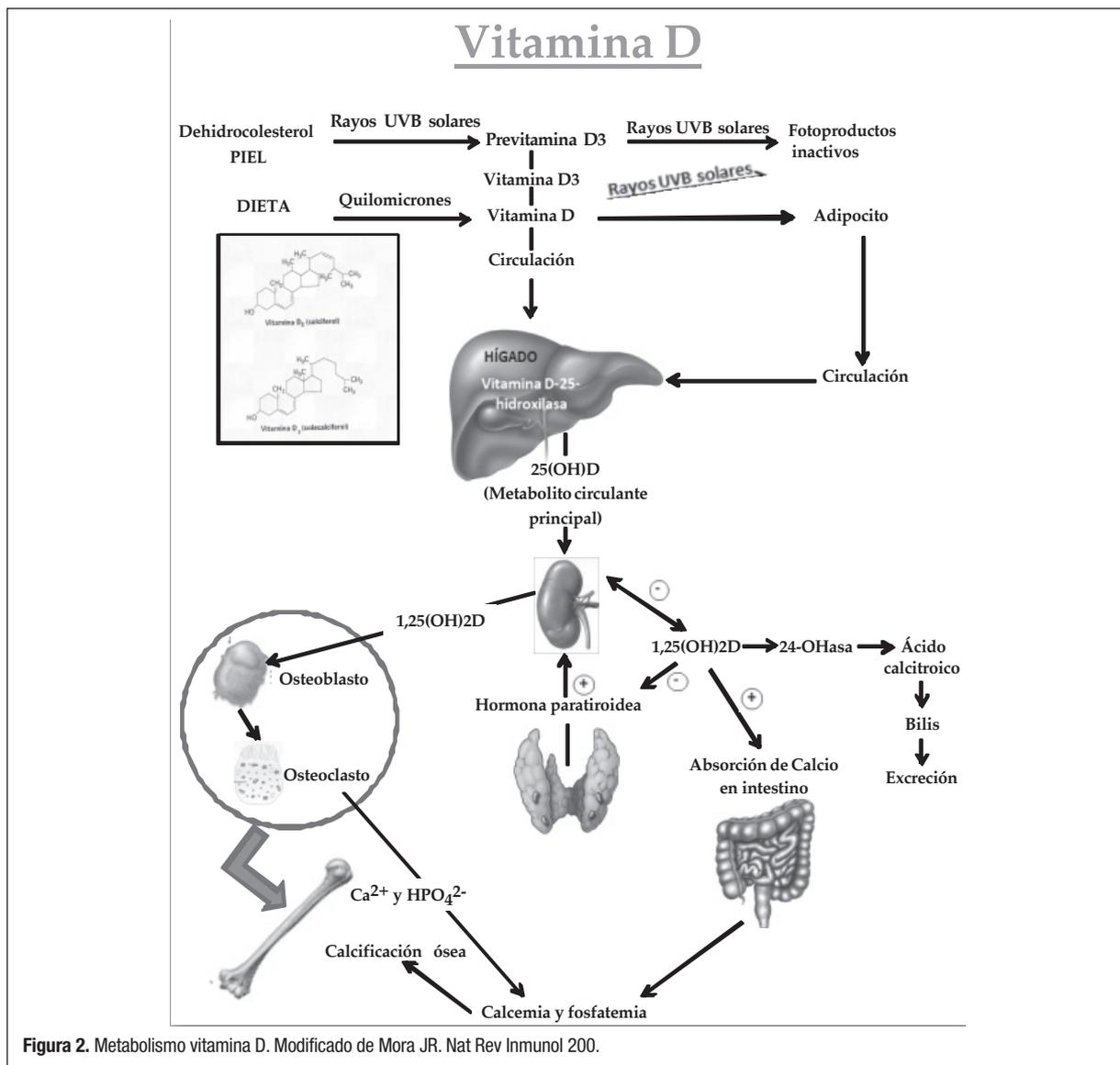
También destacar un estudio que relaciona niveles de vitamina D e infección respiratoria realizado por *Sabetta y colaboradores*²⁴ con una población sana de 198 pacientes. Tomando como corte unos niveles de vitamina D de 38 ng/ml, se quiso valorar el riesgo de infecciones respiratorias de etiología viral, en población sana durante el período estacional de otoño-invierno. Fue el primer estudio prospectivo que correlacionó niveles de 25-OH vitamina D con la incidencia de infección respiratoria de etiología viral en hombres y mujeres adultos. Los resultados sugieren que los suplementos de vitamina D, para aumentar las concentraciones de vitamina D en la población en general por encima de 38 ng/ml, podría dar lugar a un beneficio significativo para la salud al reducir la carga de enfermedad por infecciones virales, como mínimo de las infecciones virales de la de las vías respiratorias en adultos sanos que viven en climas templados.

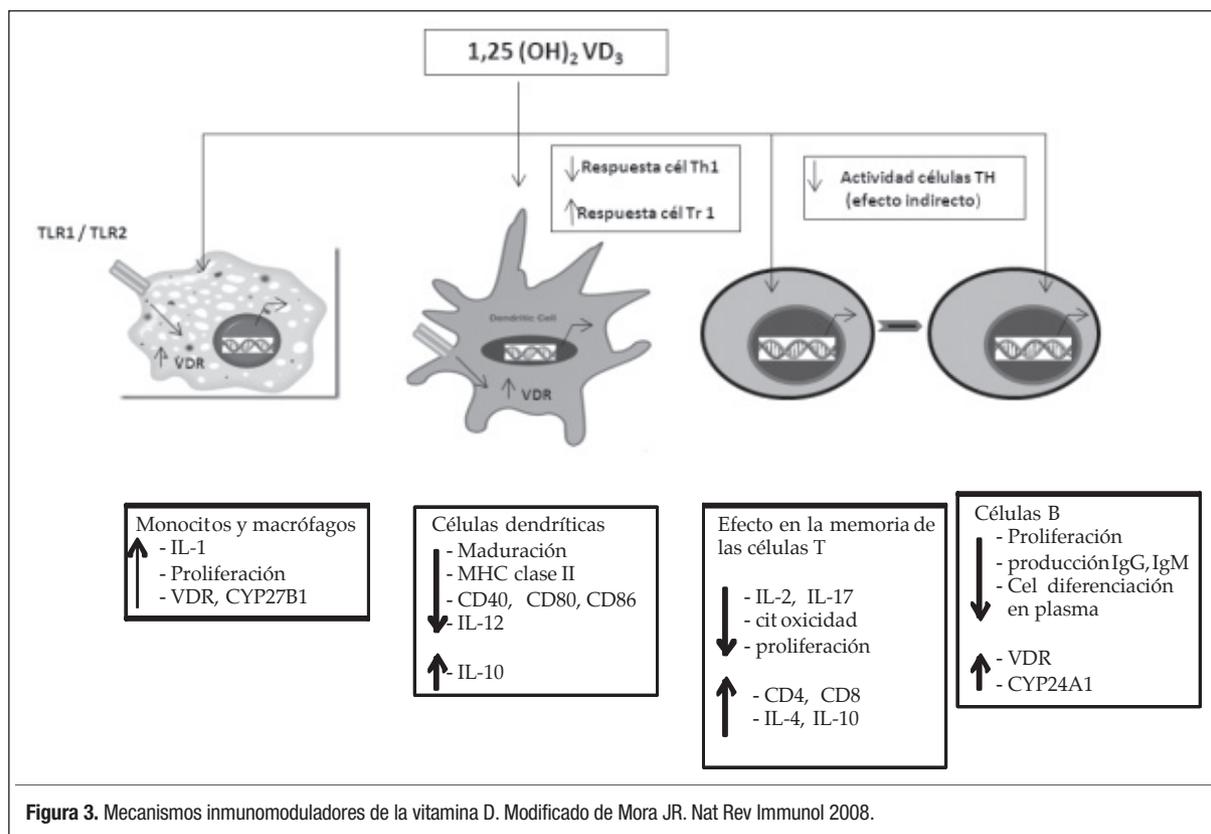
En los últimos años se han publicado algunos trabajos que sugieren que la vitamina D puede jugar un papel muy importante en los pacientes críticos. *Flyn et al.*²⁵ han publicado una estancia

global y en UCI más elevada, así como un porcentaje más elevado de presencia de infecciones de carácter general en los pacientes con cifras bajas de vitamina D (< 20 ng/ml) en comparación con aquellos que presentaron cifras más cerca de la normalidad (> 20 ng/ml). Heyland *et al.*²⁶ también estudiaron los efectos de cifras bajas de vitamina D en pacientes críticos. En una publicación de 2012 con una población de 196 pacientes ingresados en UCI médica y quirúrgica, describieron que el 26% de estos pacientes presentaron déficit de vit D (< 30 nmol/l) y el 56% niveles insuficientes (30-60 nmol/l). A lo largo de la estancia en UCI los niveles de vitamina D disminuyeron durante 3 días de estancia, respecto a niveles basales; estas cifras se mantuvieron dis-

minuidas durante 10 días. Cifras más elevadas de vitamina D se asociaron con una menor estancia en UCI y a una tendencia a menores tasas de infección.

Por lo tanto, con lo descrito anteriormente, podemos afirmar que el déficit de vitamina D se puede asociar con la aparición de múltiples complicaciones en el paciente crítico. Pero hasta el momento no se dispone de ningún estudio aleatorizado controlado que evalúe la mejora de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tras el tratamiento con dosis elevadas de vitamina D. En este sentido, desde el año 2012 está en marcha un estudio protocolizado con este objetivo y del que todavía no disponemos





de resultados publicados. Se trata del VITdAL@ICU²⁷, un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado con una población de estudio de 480 pacientes críticos, adultos, con niveles bajos de 25-OH vitamina D en los que se estudiarán los efectos de una suplementación con dosis elevadas de Vit D versus placebo y si esta suplementación es capaz de mejorar la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes y corregir de forma segura el déficit presente.

Disponemos de revisiones en las se exponen el papel de la vitamina D en la obesidad. Niveles bajos de vitamina D son frecuentes en pacientes obesos, probablemente debido al secuestro por parte del tejido adiposo de la molécula 1,25 (OH) D relacionándose con mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico²⁸. Pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica, la mayoría de ellos presentan déficit de vitamina D²⁹, se debería detectar de forma rutinaria sus niveles en estos pacientes.

Vitamina E

La vitamina E, gracias a su potente acción antioxidante, es el antioxidante liposoluble más importante, ya que protege a las membranas li-

pídicas del daño oxidativo causado por los radicales libres y la peroxidación de los lípidos. Mejora y optimiza la respuesta inmunitaria.

La suplementación con esta vitamina mejora la proliferación de los linfocitos y la producción de IL-2, mejora la actividad citotóxica de las células NK y aumenta la actividad fagocítica por los macrófagos alveolares causando un aumento de la resistencia contra agentes infecciosos³⁰.

En los humanos la función inmunitaria se ve disminuida con la edad, lo que se conoce como inmuno-senescencia, y está relacionada con un aumento de la susceptibilidad a infecciones y posibles enfermedades neoplásicas. Recientes revisiones han confirmado el papel de la vitamina E y la inmunidad en el hombre, especialmente en los ancianos¹⁷.

Una suplementación en estos individuos supone una mejora en general de la función inmunitaria **ya que altera la respuesta Th2 anti-inflamatoria.**

Se ha visto que la suplementación en adultos sanos supone un aumento de la proliferación

de células T, una mejora del coeficiente CD4+/CD8+ y una disminución de los parámetros de estrés oxidativo.

PAPEL DE LOS ELEMENTOS TRAZA EN EL SISTEMA INMUNE

Los elementos traza (hierro, cobre, selenio, zinc, etc.), tienen un impacto directo en la proliferación de células tipo B, y diferentes tipos de anticuerpos. Conjuntamente con las vitaminas liposolubles e hidrosolubles, potencian un adecuado desarrollo y mantenimiento del sistema inmune.

Hierro^{31,32,33}

El papel del hierro y sus funciones en el sistema inmune han sido objeto de diferentes revisiones. El hierro participa en diferentes reacciones de nuestro organismo como la transferencia de electrones, la regulación génica, la unión y el transporte de oxígeno y la regulación de la diferenciación y crecimiento celular.

Es un micronutriente que circula por el organismo unido a la transferrina, su proteína transportadora. Mediante la ferritina, que es un biomarcador, podemos valorar los depósitos de hierro en el cuerpo. Los niveles de ferritina plasmática se ven incrementados en la patología inflamatoria y se pueden usar como marcador evolutivo.

El déficit de hierro afecta a la correcta función del sistema inmune, principalmente deprimiendo determinados aspectos y funciones celulares como la secreción de citoquinas (función inmunosupresora). Se ha asociado su déficit a un aumento de radicales libres y por lo tanto mayor sensibilidad a las sustancias capaces de producir estrés oxidativo. También está relacionada con una mayor incidencia de enfermedades gastrointestinales y respiratorias. En la siguiente tabla (Tabla V) se muestran diferentes estudios en los que se resume las funciones inmunes deterioradas debido al déficit de hierro.

El exceso de hierro en la dieta puede provocar también aumento de riesgo de infecciones debido a que muchas bacterias patógenas precisan de hierro para su crecimiento y desarrollo. Una sobrecarga de hierro también hace descender el número de linfocitos-T, la producción de IL-2 y la actividad de las células T citotóxicas, así como la actividad fagocítica de los neutrófilos.

Aminoácidos ramificados (AARR)

Los aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina son esenciales para el organismo humano. Sabemos gracias a los estudios realizados por Dr. Córdoba y su equipo de los beneficios de una suplementación con AARR en pacientes cirróticos que padecen encefalopatía hepática crónica o episódica³⁴, pero además son imprescindibles en muchos procesos que se dan lugar en el organismo entre ellos los procesos inmunitarios.

La ausencia de AARR en el medio de cultivo impide el crecimiento de las células del sistema inmunitario in vitro. Los linfocitos expresan la transamina de estos aminoácidos y la deshidrogenasa de los correspondientes cetóácidos, lo que indica que son metabolizados de forma eficiente, generando glutamina que será utilizada para la síntesis de ácidos nucleicos y como combustible metabólico. La leucina además desempeña un papel regulador importante en la producción de anticuerpos. Cuando la concentración de leucina extracelular es inferior a 0,2 mmol, como en el caso de pacientes con desnutrición proteica, se altera la proliferación linfocitaria.

En estudios hechos en animales se ha comprobado que una ingesta inadecuada de AARR hace disminuir la proliferación de linfocitos, siendo la leucina el aminoácido más implicado, más que la valina y la isoleucina. En animales con una dieta deficiente en AARR, aumenta el riesgo de padecer infecciones, disminuye la producción de anticuerpos y la síntesis de proteínas del complemento³⁵.

Glutamina

Es un aminoácido no esencial, aunque puede comportarse como condicionalmente esencial en algunas situaciones patológicas. Se caracteriza por presentar dos cadenas nitrogenadas en su estructura, lo que la convierte en una molécula ideal para proporcionar nitrógeno al organismo. Transporta, junto con la alanina más de la mitad del nitrógeno circulante del organismo. Se trata del aminoácido libre más abundante del organismo (26% libre en plasma y 60-75% libre en músculo). Contribuye al 50% de la reserva corporal total de aminoácidos.

La glutamina participa en la mayoría de las vías metabólicas del organismo: homeóstasis áci-

TABLA V. DÉFICIT DE HIERRO Y DÉFICITS INMUNITARIOS

Especie	Tejido	Marcador Inmunológico examinado	Referencia
Humano	Plasma	Concentración IL-2	Sipahi, 1998
Ratón	Células del bazo	Proliferación protein quinasa	Kuvibidilia, 1999
Ratón	Células del timo	Proliferación	Kuvibidilia, 2001
Humano	Células de la sangre	Transcripción TNF-alfa	Lopez, 2003
Ratón	Plasma	Concentración IFN-gamma, IL-12, IL	Kuvibidilia, 2004
Humano	Células de la sangre	Capacidad fagocitaria	Bergmann 2005
Humano	Plasma	Concentración IL-6	Ekiz 2005
Humano	Sangre	Subgrupos de linfocitos	Mullick, 2006

IL: interleuquina; TNF-alfa: tumor necrosis factor; IFN-gamma: interferon-gamma

do-base, gluconeogénesis, transporte de nitrógeno y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. De ahí al papel importante que tiene como nutriente. Además de los efectos metabólicos, efectos sobre el enterocito y los efectos antiinflamatorios en el paciente sometido a estrés metabólico, la glutamina tiene un efecto sobre el sistema inmunitario ya que es sustrato directo de los linfocitos y enterocitos, así como en la síntesis de nucleótidos.

En la década de los 90 ya se publicó que el aporte de glutamina vía enteral incrementaba la proporción en sangre de linfocitos CD4+ y CD8+ en los pacientes de cuidados intensivos así como promovía una mayor proliferación linfocitaria global tras su administración vía parenteral en pacientes después de la cirugía colorectal^{36,37}.

El sistema inmunitario utiliza cantidades importantes de glutamina, especialmente durante la proliferación linfocitaria. En situaciones de estrés metabólico, los niveles intramusculares y plasmáticos de glutamina descienden, como resultado de la enorme demanda de glutamina por parte del riñón, el hígado, el intestino y el propio sistema inmunitario, de forma que el suministro dietético es inferior a las demandas.

En diferentes metanálisis publicados en pacientes críticos afirmaban que la nutrición parenteral suplementada con glutamina disminuía el número de complicaciones infecciosas^{38,39}.

Más recientemente nos encontramos con un metanálisis realizado por *Bolhander*⁴⁰ en pacien-

tes críticos que reciben nutrición parenteral suplementada con glutamina. En este metanálisis concluye que no fueron capaces de demostrar que la suplementación con glutamina parenteral, reducía significativamente la mortalidad en pacientes críticos, pero si se observó una reducción significativa de las complicaciones infecciosas. Los autores reconocen las limitaciones de su análisis ya que solo incluyeron estudios publicados en inglés y alemán, y en muchos de ellos faltaban algunos datos. Afirmaron que el efecto dosis puede tener un papel relevante en los resultados y consideran que el estudio con mayor número de pacientes reclutados puede presentar un sesgo importante por las dosis de glutamina administradas (estudio SIGNET liderado por *Andrews* 2011).

Por otro lado *Heyland* en 2013, presenta los resultados del estudio REDOX⁴¹ donde concluye que la glutamina tiene un efecto perjudicial en el paciente crítico porque aumenta la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses. La dosis de glutamina que se administraron fueron de aproximadamente 65 g que se administraron de forma mixta por vía enteral y parenteral. Tras la publicación de estos resultados el equipo investigador ha recibido múltiples críticas por el diseño y metodología del estudio.

Las guías canadienses, tras este estudio, desaconseja el empleo precoz y mixto de elevadas dosis de glutamina en pacientes críticos, pero no la utilización de glutamina intravenosa .

El grupo español de metabolismo y nutrición de la SEMICYUC realizó un estudio en 2011⁴² en el que se analizó la suplementación de la nutrición parenteral con dipéptido de glutamina en pacientes críticos a dosis de 0,5 g/kg/día. Se trata de un estudio controlado, randomizado, multicéntrico y a doble ciego, con una población de 117 pacientes. Se concluye que la incidencia de infección nosocomial es menor en el grupo de glutamina respecto al control, con un número menor de neumonías y de infecciones del tracto urinario.

Se han publicado otros ensayos clínicos en enfermos traumáticos que recibieron nutrición parenteral suplementada con glutamina⁴³. En el estudio de Pérez Bárdena se observó una tendencia a la disminución de las complicaciones infecciosas y de la estancia hospitalaria.

Un metanálisis en pacientes quemados que recoge 4 estudios con un número limitado de pacientes concluye que la nutrición suplementada con glutamina puede estar asociada con una reducción en la mortalidad hospitalaria, y de las complicaciones infecciosas debidas a bacterias gram-negativas⁴⁴.

Respecto a las pancreatitis se ha publicado un estudio reciente⁴⁵ con 45 enfermos con indicación de sonda nasoyeyunal a los que se les suplementó con glutamina parenteral con una dosis de 0,5 g/kg/día y se observó una disminución de la tasa de infecciones locales de páncreas, de fracaso de órganos, en la necesidad de intervenciones radiológicas o quirúrgicas y en la mortalidad.

El último metanálisis publicado que incluye 11 ensayos clínicos, concluyen que hay evidencia para afirmar que la nutrición parenteral se debe suplementar con glutamina en pacientes con pancreatitis grave ya que disminuye de forma significativa el número de complicaciones y mortalidad. No pueden recomendar su uso en la NE. Aunque los propios autores reconocen las limitaciones del análisis realizado⁴⁶.

En resumen, los estudios llevados a cabo en varios grupos de pacientes con alteraciones del sistema inmunitario (trasplante de médula ósea, pacientes en unidades de cuidados intensivos o recién nacidos de bajo peso), sugieren que la suplementación de la dieta con glutamina produce efectos clínicos positivos, como menor pro-

porción de infecciones y estancias hospitalarias, asociados a la mejoría de las funciones inmunitarias. Por otro lado la administración de glutamina por vía parenteral en forma de dipéptidos estables mejora la función de barrera intestinal y el riesgo de infección en los pacientes hospitalizados.

Tras la lectura de estas revisiones, estudios y metanálisis, se intuye que se debe ajustar los criterios de utilización de la glutamina en próximos ensayos: administración junto a otros inmunonutrientes, dosis, características del paciente, cálculo de requerimientos individualizados, duración del tratamiento y vías de aporte. Si bien es cierto que la literatura actual aboga por su suplementación como nutriente por su potencial para mejorar los procesos inmunitarios del paciente enfermo.

Zinc

El zinc ejerce una multitud de efectos sobre numerosos tipos de células inmunitarias, y tiene un efecto directo sobre el número y la función de los macrófagos, especialmente en su función fagocítica. La deficiencia de zinc en el ser humano inducida por una dieta deficiente (< 3.5 mg/día en el adulto), provoca actividad reducida de la función de la timulina y de las células NK, favoreciendo la proliferación linfocitaria y una menor producción de IL-2, IFN- γ y TNF-alfa⁴⁷.

Su relación con el sistema inmune ha sido estudiada en los últimos años^{48,49,50,51}. Ha demostrado tener una actividad antioxidante tanto in vivo como in vitro. El zinc está implicado en la defensa citosólica contra el estrés oxidativo causado por ROS que son producidos y liberados por los macrófagos⁵².

Se suele subestimar la incidencia del déficit de zinc en el enfermo crítico ya que es frecuente su déficit en otras poblaciones con presencia de patología o sanas⁵³. Es común en la población anciana y en las personas con patología crónica que es la población que ha incrementado el riesgo de desarrollar sepsis⁵⁴.

Un déficit de zinc compromete la función inmune y los mecanismos de defensa del organismo. Suele acompañarse de anemia y de severa inmunodeficiencia. Debido a que el zinc se redistribuye rápidamente por el organismo, es difícil de

estudiar sus niveles séricos en un proceso agudo y valorar adecuadamente la presencia de déficit o carencia⁵⁵.

Una suplementación con zinc puede ser eficaz en el control de infecciones específicas en personas que ya presenten de base una deficiencia de zinc importante. Debemos tener en cuenta también que factores ambientales o genéticos pueden tener un impacto en la eficacia del tratamiento con zinc.

La diarrea se considera un síntoma en la deficiencia de cinc. La suplementación con zinc ha mostrado efectos beneficiosos tanto a nivel clínico como en modelos animales en los casos de enfermedades infecciosas que cursan con diarreas severas, en infecciones del tracto respiratorio, en algunas infecciones oportunistas en pacientes con HIV, leishmaniosis y en la tuberculosis pero en este último caso con resultados no consistentes.

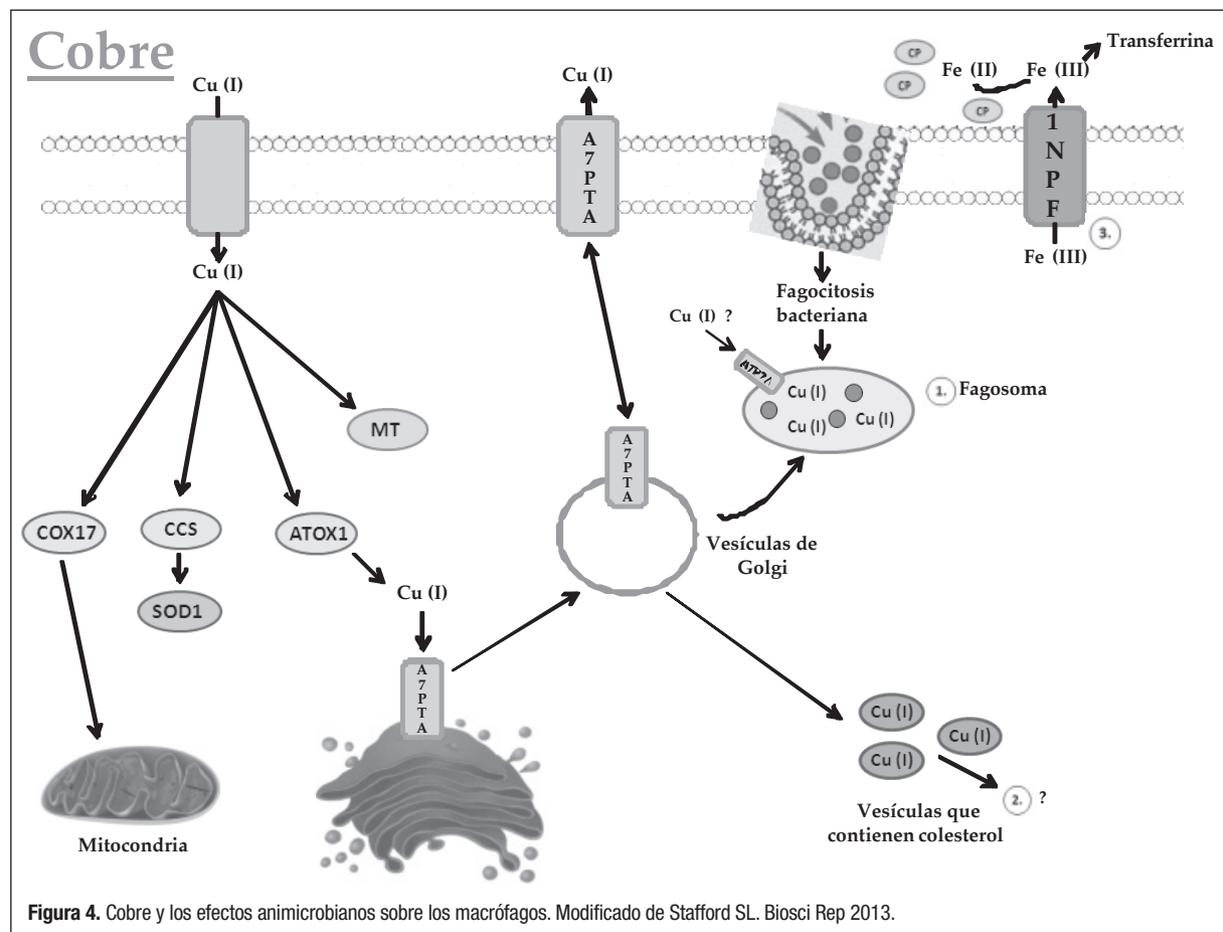
Como hemos dicho, la ingesta de cinc es fundamental para el desarrollo y mantenimiento del

sistema inmune, pero en dosis elevadas puede alterar la respuesta inmune; podría exacerbar la gravedad de la enfermedad causada por algunos patógenos, en los casos de infecciones parasitarias. Una dosis de 300 mg/día de cinc durante 6 semanas hace disminuir la función linfocitaria y fagocitaria pudiendo también entorpecer en el metabolismo del cobre.

Selenio

El selenio lo encontramos en concentraciones relativamente elevadas en el hígado, en el bazo y en los nódulos linfáticos. Peroxidasas como la glutatión peroxidasa y las reductasas se asocian a la presencia de selenio. Estas enzimas son responsables de la protección de los efectos potencialmente citotóxicos de los radicales libres.

El selenio es esencial para una respuesta inmunitaria correcta. Es importante tanto para el sistema inmunológico innato como para el adquirido. Desempeña un papel fundamental en



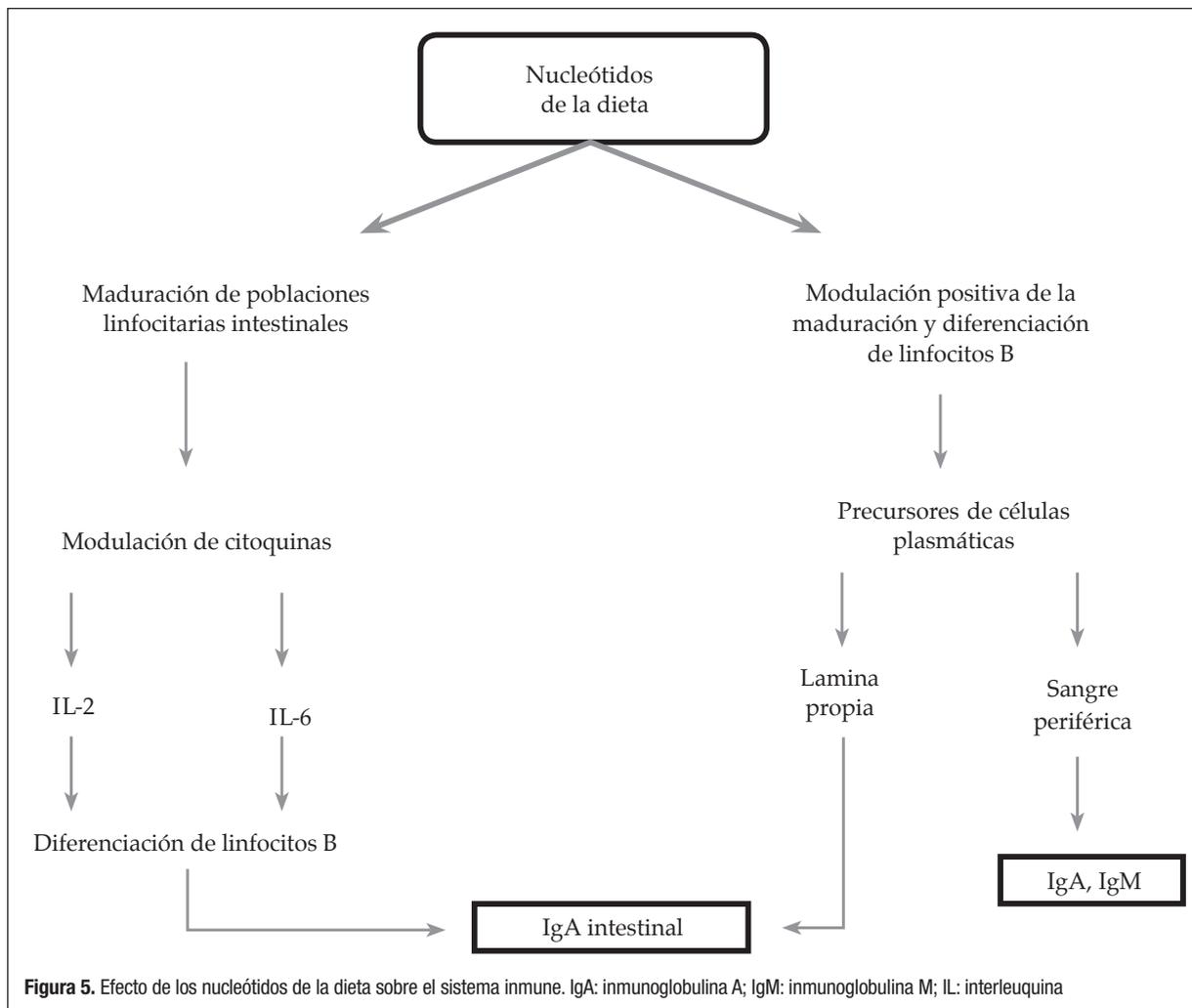
la regulación del redox y en la función antioxidante, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la membrana y protegiendo frente al daño al ADN.

El efecto antioxidante del selenio se debe a la acción de la glutatión peroxidasa (GSPX) que elimina el exceso de lípidos (hidroperóxidos, peróxidos de hidrógeno y peroxinitritos) que resultan potencialmente perjudiciales durante el estrés oxidativo, es por eso que tiene un importante papel en el equilibrio del estado redox y en la protección del huésped frente al estrés oxidativo generado por los macrófagos durante el proceso inflamatorio^{56,57}.

El déficit de Selenio provoca una disminución en los niveles de producción de las inmunoglobulinas IgM e IgG, dificulta la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos.

Es importante realizar una ingesta adecuada de Selenio ya que actúa frente a algunas infecciones víricas. En algunos individuos que presentaban carencias de este nutriente se pudo comprobar que algunos virus, que en principio eran ino-cuos, podían sufrir mutaciones hacia formas más virulentas y con mayor poder de patogenia⁵⁸.

Algunos estudios señalan que una suplementación de 100 µg/día de Selenio parece mejorar la función inmune en personas con déficit de Selenio³. Así como un suplemento en pacientes con niveles adecuados también estimula las funciones inmunitarias^{3,59}. Además en ancianos, que de por sí poseen una respuesta inmunitaria reducida relacionada con la edad, en la década de los 90 ya se pudo comprobar que un suplemento de 100 µg/día, mediante levadura enriquecida en Selenio también mejoraba la capacidad de la respuesta inmunitaria, mediante la proliferación de linfocitos como respuesta a mitógenos⁶⁰.



Cobre

Ingestas elevadas de hierro y cinc pueden ocasionar una deficiencia moderada de cobre. La presencia de este déficit suele ser raro en los seres humanos, si bien es posible en el caso de niños con desnutrición.

El cobre puede contribuir en la respuesta antimicrobiana de los macrófagos^{61,62,63,64}.

Un déficit de cobre compromete la función inmune y los mecanismos de defensa del organismo. Una dieta deficitaria de cobre produce una disminución de la proliferación linfocitaria y de la producción de IL-2, facilitando la aparición de infecciones tanto respiratorias como del tracto urinario y septicemia.

Respecto a la suplementación con cobre se necesitan más estudios para conocer la dosis adecuada, la duración del tratamiento y la forma de administración más efectiva.

El exceso de cobre, como en el caso de otros elementos traza, tiene efectos inmunosupresores.

Nucleótidos

Químicamente definimos un nucleótido como un compuesto orgánico, formado por una base nitrogenada, por una pentosa y un grupo fosfato. Son precursores de los ácidos nucleicos. Los nucleótidos forman parte de los alimentos y una dieta que no aporte los suficientes nucleótidos puede ocasionar trastornos importantes. Los

nucleótidos los encontramos de forma natural tanto en los alimentos de origen animal como de origen vegetal. La mayor parte de estos nucleótidos de la dieta son ingeridos en forma de ácidos nucleicos (nucleoproteínas)

Tenemos evidencia de la participación de los nucleótidos de la dieta en el desarrollo del sistema inmunitario, sobretodo en tejidos como la piel, mucosa intestinal, linfocitos y células de la médula ósea^{65,66}. Los consideraremos pues nutrientes semiesenciales. En la figura 5 podemos ver los mecanismos por los que los nucleótidos pueden participar en la fabricación de inmunoglobulinas.

Disponemos de estudios que nos reportan los efectos de los nucleótidos sobre la inmunidad tanto humoral como celular, principalmente en recién nacidos y lactantes. Recordemos que la leche humana es la única fuente de nucleótidos para los lactantes en los primeros meses de vida. Sabemos ya desde la década de los 80 que la tercera parte de las necesidades de nucleótidos de un recién nacido a término se pueden llegar a cubrir con lactancia materna^{67,68}. Por ese motivo, en el mercado actual de fórmulas infantiles de inicio y continuación, la mayoría de las marcas suplementan sus fórmulas con nucleótidos, para aquellos bebés que no reciban lactancia materna.

Podemos afirmar que al suplementar con nucleótidos las fórmulas de inicio y continuación podemos producir un efecto positivo sobre la función del sistema inmune, incrementando la producción de inmunoglobulinas, y mejorando la respuesta a vacunas⁶⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nutrition and the immune system: an introduction. RJ Chandra. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460.
2. Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr*. 1991.
3. Correia MI, Waitzberg D. The impact of malnutrition on morbidity, mortality length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22:235-9
4. Sanz A, Celaya S, Gracia P, Gracia ML, Albero R. Inmunonutrición. *Endocrinol Nutr*. 2004; 51 (4): 202-17
5. Sanz ML. Inmunidad del tracto intestinal. Procesamiento de antígenos. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16:58-75
6. Mc Donald TT, Nagata S, Fairclough PD, McKenzie C. Mucosal immunity –A key to tolerance. In: C Pozzilli, P Pocilli, JF Kapp editors. *New concepts in pathology and treatment of autoimmune disorders*. Berlin: Springer; 2001. P. 89-99
7. Simecka Jw. Mucosal Immunity of the gastrointestinal tract and oral tolerance. *Advanced Drug delivery reviews* 1998.
8. Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M, Lesourd B *et al*. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr*. 2005; 94: 452-81.
9. Marcos A, Nova E, Perdígón G, de Moreno A. Nutrición e inmunidad. En Serra Majem L, Aranceta J, editores. *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. 2ª edición. Barcelona: Masson; 2006. P 482-490.

10. Pallaro AN, Roux ME, Slobodianik NH. Nutrition disorders and immunologic parameters: study of the thymus in growing rats. *Nutrition*. 2001; 17: 724-8.
11. A.Ortiz –Andrelluchi. Nutrición e inmunidad. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2007, 38 (suppl 1): 12-18.
12. Eva S. Wintergerst, Silvia Maggini, Dietrich H. Hornig. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 301-323.
13. Vilamor E, Fawzi WW: Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 446-464.
14. Halevy O, Arazi Y, Melamed D, Friedman A, Sklan D. Retinoic acid receptor-alpha gene expression is modulated by dietary vitamin A and by retinoic acid in chicken T lymphocytes. *J Nutr* 1994; 124: 2139-2146.
15. Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *Proc Nutr Soc* 2002, 61: 397-400.
16. Semba RD. Vitamin A as 'anti-infective' therapy. *J Nutr* 1999; 129: 783-791.
17. Semba RD, Calder PC, Field CJ, Gill HS. Vitamin A, infection and immune function. *Front Nutr Sci* 2002; 151-169.
18. Sommer A, Katz J, Tarwojto I: Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1090-1095.
19. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
20. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.
21. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of Selected Vitamins and trace elements to Immune function. *Ann Nutr Metab* 2007. 301-323.
22. Ginde A, Mansbach M, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National.
23. Ilkka Laaski, Juha-Petri Ruohola, Pentti Tuohimaa, Anssi Auvinen, Riina Haataja, Harri Pihlajamäki, Timo Ylikomi. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 714-7.
24. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, et al. (2010) Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *Plos ONE* 5(6):e11088.doi:10.1371/journal.pon.0011088
25. Lisa Flynn, Lisa Hall Zimmerman, Kelly McNorton, Mortimer Dolmen, James Tybursky, Alfred Baylor, Robert Wilson, Heather Dolman. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *The American Journal of Surgery* (2012) 203. 379-382.
26. Higgins DM, Wischmeyer PE, Qensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN*. 2012 Nov; 36 (6) 713-20.
27. Karim Amrein, Christian Schnedl, Andrea Berghold, Thomas R Pieber and Harald Dobnig. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITd@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Study protocol. *Endocrine disorders* 2012, 12:27.
28. Qingming S, Sergeev I. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutrition Research reviews* 2012; 25: 130-141.
29. Obispo A, Martin F, Legupín D, Lucena F, García M, Gándara N, Abilés J. 25-hidroxy vitamin D and síndrome metabólico components in candidates to bariatric surgery. *Nutr Hosp*. 2016; 33(11): 43-46.
30. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanism and clinical implications. *Immunol Rev* 2005; 205: 269-284.
31. Schaible UE, Kaufmann SHE. Iron and microbial infection. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 946-953.
32. Weis G. iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (suppl 1): 70-78.
33. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 354-365.
34. García Martínez R, Córdoba Cardona J. Update on the management of hepatic encephalopathy]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Oct; 100(10): 637-44. Review.
35. Calder PC (2006) Branched-chain amino acids and immunity. *J Nutr* 136, 288S-293S.
36. Jensen GL, Miller RH, Talabiska DG, Fish J, Gianferante L (1996) A double blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 64, 615-621.

37. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DC, Garden OJ, Carter DC (1994) Glutamine supplemented parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 220, 212-221.
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: 2022-2029.
39. Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (03).
40. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwennglens M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2013 Apr.
41. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG. Canadian Critical care Trials group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N England J Med*. 2013 (apr).
42. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlas JA, Robles A, Acosta J, Herrero I, palacios V, Lopez J, Blesa A, Martinez P. Metabolism, Nutrition working Group, SEMICYUC, Spain. 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 Jun.
43. Pérez-Barcena J, Crespi C, Rqueiro V, Marse P, Raurich JM, Ibañez J, et al. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care Unit. *Crit care* 2010.
44. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns*. 2013 Jun.
45. Hajdu N, Belagyi T, Issekutz A, Bartek P, Gartner B, Oláh A. Intravenous glutamine and early nasojejunal nutrition in severe acute pancreatitis, a prospective randomized clinical study. *Magy Seb*. 2012. Apr.
46. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol*. 2013.
47. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002; 88 (suppl.2): S165-76.
48. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. The immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006, 50: 85-94.
49. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 2000; 13: 1-30.
50. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003; 133: 1452S-1456S.
51. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Ann Rev Nutr* 2004; 24: 277-298.
52. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1447S-1454S.
53. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-9S.
54. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003; 133: 1485S-9S.
55. Besecker B, Exline M, Hollyfield J, Phillips G, DiSilvestro R, Wewers M, Knoell D. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1356-64.
56. Arthur JR, McKenzie R, Becket GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr* 2003; 1457S-1459S.
57. Klotz LO, Kroencke KD, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium, and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress.
58. Broome CS, McArdle F, Kyle JAM, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, Arthur JR, Jackson MJ. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 154-162.
59. Roy M, Kiremidjan-Schumacher L, Wishe H, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium restores age-related decline in immune cell function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 209: 369-375.
60. Peretz A, Neve J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey JP. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1323-1328.
61. Rock E, Mazur A, O'Connor JM, Bonham MP, Rayssiguier Y, Strain JJ. The effect of copper supplementation on red blood cell oxidizability and plasma antioxidants in middle-aged healthy volunteers. *Free Rad Biol Med* 2000; 28: 324-329.
62. Failla ML, Hopkins RG. Is low copper status immunosuppressive? *Nutr Rev* 1998; 56: 59-64.
63. Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelly DA, Domek JM, Keyes WR, Ensunsa JL, Lykkesfeldt J, Coulter J. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young man. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1037-1044.

64. Stafford, S.L., Bokil, N.J., Achard, M.E.S., Kapetanovic, R., Schembri, M.A., McEwan, A.G. and Sweet, M.J. (2013) Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: Emerging roles for zinc and copper. *Biosci. Rep.* 33(4).
65. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (suppl3): S1-S4.
66. Gil A, Uauy R. Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids. Barcelona. Limpergraf Abbott Laboratories, 1996.
67. Gil A, Sánchez Medina F. Acid-soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation. *J Dairy Res.* 1982; 49: 301-307.
68. Thorell L, Sjöberg LB, Hernell O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant.
69. J. Maldonado, E Narbona, R Rueda, J Navarro, A. Gil. Nucleótidos e inmunidad en el recién nacido. Departamento de Pediatría y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada; Departamento I+D Abbott Laboratories, Granada.