

[r e v i s i ó n]

¿La fibra, es un nutriente esencial en la nutrición enteral estándar?

Pilar García Peris y Cristina Velasco Gimeno

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

Palabras clave

fibra, prebióticos, ácidos grasos de cadena corta y nutrición enteral

>> RESUMEN

La fibra es un nutriente esencial en una dieta saludable, contribuyendo al mantenimiento de la salud y previniendo la aparición de distintas enfermedades.

La clasificación de la fibra en base a su grado de fermentación en el colon, la divide en dos tipos diferenciados, fibra totalmente fermentable y fibra parcialmente fermentable. El grado de fermentabilidad de cada fibra le va a conferir unas propiedades características.

Además de los efectos conocidos de la fibra en la regulación del tránsito y ritmo intestinal, el avance durante los últimos años en el conocimiento del metabolismo de algunas fibras fermentables, como la inulina, los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos, ha puesto de manifiesto su efecto prebiótico. Como resultado de esta fermentación, se producen ácidos grasos de cadena corta con funciones importantes en el colon y a nivel sistémico.

Por todo ello es esencial realizar una dieta equilibrada, con un consumo adecuado de fibras.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, podríamos pensar que la fibra debería considerarse un nutriente básico cuando un enfermo precisa de una nutrición enteral estándar.

A la luz de la evidencia científica que existe al respecto en la actualidad, se puede afirmar que las nutriciones estándares con fibras, pueden ser una opción terapéutica de primera línea, en cuanto a asegurar un ritmo y un tránsito intestinal adecuado. Queda todavía por dilucidar qué mezclas son las más eficaces y a qué dosis, así como el papel de la nutrición enteral con fibras en cuanto a metabolismo del colonocito y la flora intestinal.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 26-39

DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5007

Key words

fiber, prebiotics, short chain fatty acids, enteral nutrition

>> ABSTRACT

Fiber is an essential nutrient in a healthy diet, contributing to maintaining health and preventing the onset of various diseases.

The fiber classification based on their degree of fermentation in the colon, divided into two distinct types, fully fermentable fiber and fiber partially fermentable. The degree of fermentability of each fiber is going to confer some characteristic properties.

Correspondencia

Pilar García Peris.
Email: pgarciap.hgugm@salud.madrid.org

Besides the well-known effects of the fiber in transit, and regulation of bowel habits, the advanced knowledge in the last years on the metabolism of some fermentable fibers, such as inulin, galacto and fructooligosaccharides, has shown its prebiotic effect. As a result of this fermentation, short chain fatty acids are produced with important functions in the colon and systemically.

Therefore, it is essential follow a balanced diet with an adequate intake of fiber.

Given all the above, we might think that fiber should be considered a basic nutrient when a patient requires a standard enteral nutrition.

According to the scientific evidence that exists nowadays, it may state that standard enteral nutrition with fiber may be a first-line treatment option dor assuring an appropriate intestinal habit.

It remains to establish which are the most effective mixtures and at what dose, and as the role of enteral nutrition in terms of fiber colonocyte metabolism and intestinal flora.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 26-39

DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5007

>>INTRODUCCIÓN

En la última década del siglo XX, la fibra ha ocupado un lugar preferente en la literatura científica. Diversos estudios epidemiológicos han puesto de relieve que las dietas con un ingesta disminuida de fibra están en relación con la aparición de ciertas patologías denominadas “occidentales”, como el cáncer de colon, la enfermedad cardiovascular, alteraciones en el ritmo y el tránsito intestinal, etc.

Ahora bien, hasta finales de los años 60, la fibra fue un componente de la dieta completamente olvidado. La teoría de la fibra tal y como la conocemos en la actualidad fue desarrollada en los años 70 por Denis Burkitt, después de los trabajos de Cleave, Walter y Trowell. Burkitt observó en las poblaciones estudiadas cambios en el patrón intestinal y en la prevalencia de enfermedades no infecciosas y estas diferencias las relacionó con sus hábitos alimentarios¹.

A raíz de estos estudios, se estableció, por ejemplo, la relación entre ingesta de fibra dietética y su implicación en la función y patología intestinal, debido a que las diferencias en el patrón de enfermedades descritas se debían a la proporción de fibra de la dieta. Desde entonces se han realizado multitud de trabajos que han ido aportando pruebas confirmatorias de que la fibra contribuye a mantener la salud y a prevenir y /o mejorar ciertas enfermedades.

La nutrición enteral sin fibras, puede estar asociada a efectos secundarios gastrointestinales y se ha propuesto que la adición de las mismas puede normalizar la función intestinal a todos los niveles.

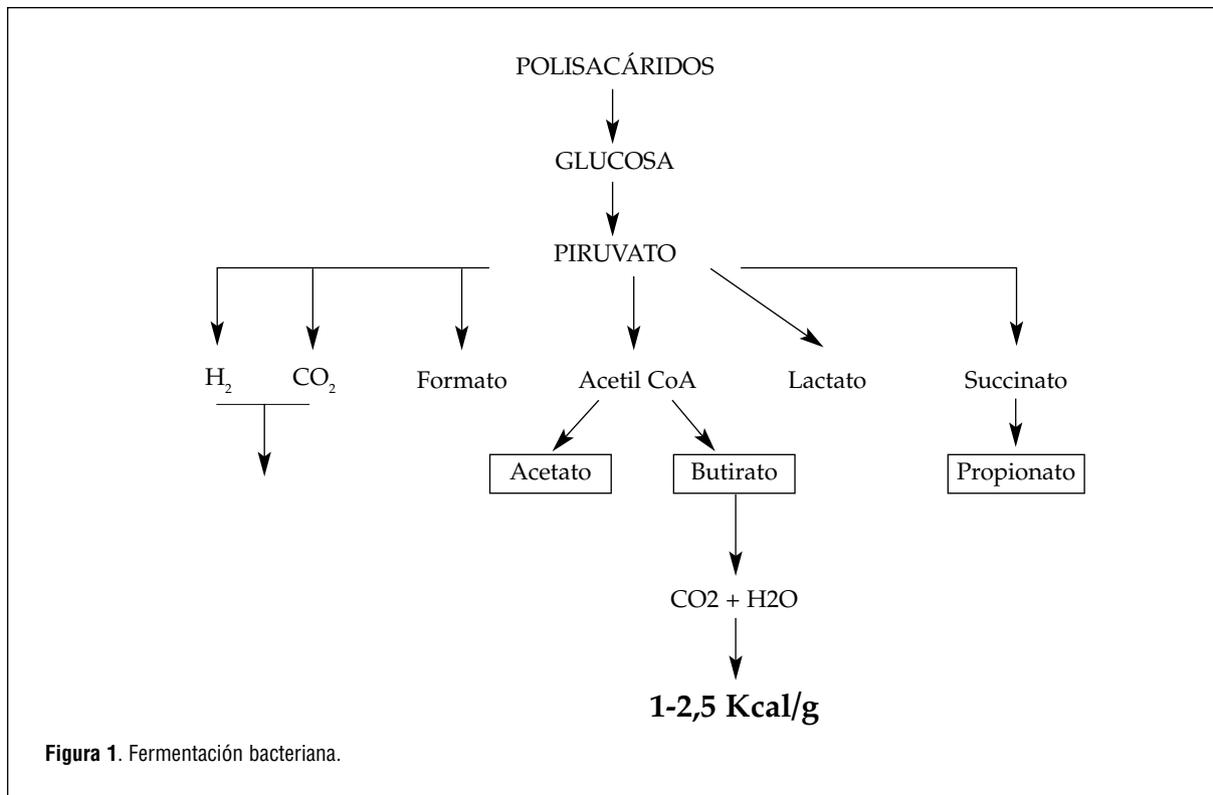
>>DEFINICIÓN

Uno de los problemas más acuciantes que se nos plantea hoy día en torno a la fibra, una vez que se conoce mejor su metabolismo, es probablemente, el de su propia definición². Desde un punto de vista químico, se puede definir como la suma de lignina y polisacáridos no almidón.

Una definición más biológica sería aquella que definiera como fibra dietética la lignina y aquellos polisacáridos de los vegetales resistentes a la hidrólisis de las enzimas digestivas humanas.

Roberfroid da un paso más en la búsqueda de una definición más fisiológica y que se adapte mejor a los conocimientos actuales. Para él, la fibra es un concepto que hace referencia a diversos carbohidratos y a la lignina, que resisten la hidrólisis de las enzimas digestivas humanas, pero que pueden ser fermentadas por la microflora del colon dando lugar a H₂, CH₄, CO₂, H₂O y ácidos grasos de cadena corta.

El proceso de fermentación de la fibra en el colon es fundamental (fig. 1). Gracias a él es posible el mantenimiento y desarrollo de la flora bacteriana, así como de las células epiteliales⁴. En el colon



ocurren fundamentalmente dos tipos de fermentación, la fermentación sacarolítica y la proteolítica. La fermentación sacarolítica es la más beneficiosa para el organismo y produce principalmente los ácidos grasos de cadena corta, acético, propiónico y butírico, en una proporción molar casi constante 60:25:15. Estos ácidos grasos se generan en el metabolismo del piruvato, producidos por la oxidación de la glucosa a través de la vía glucolítica de Embden-Meyerhof. La fermentación proteolítica produce, en cambio, derivados nitrogenados como aminas, amonio y compuestos fenólicos, algunos de los cuales son carcinógenos⁵.

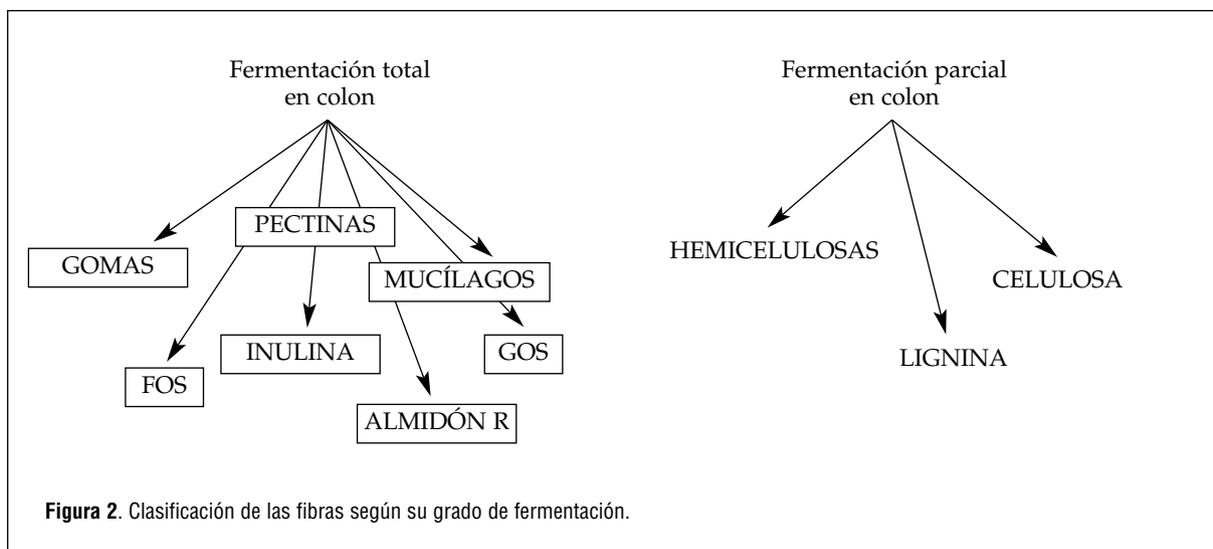
La fermentación en el colon de la fibra produce energía, cuyo valor oscila entre 1 y 2,5 kcal/g. Como es lógico, el valor energético de la fibra dependerá de su grado de fermentabilidad, de manera que las fibras con gran capacidad de fermentación producirán más energía que las poco fermentables.

>>CLASIFICACIÓN DE LAS FIBRAS

Para el mantenimiento del equilibrio intestinal, es preciso que en el colon se fermenten diariamente 60 g de materia orgánica, fundamentalmente hi-

dratos de carbono; es decir, 60 g de fracción indigerible de los alimentos. Dado que la ingesta media de fibra está alrededor de 20 g, nos encontramos con un déficit de 40 g, que denominamos "carbohydrate gap". Este déficit sólo se puede explicar de dos maneras, o bien los métodos de que disponemos no son suficientemente precisos y no cuantifican la cantidad real de fibra, o bien hay que considerar otros componentes indigeribles⁶. Si nos decantamos por la segunda posibilidad, que parece más razonable, además de los polisacáridos no almidón (fibra dietética tradicional), que representan entre 15 a 30 g/día, debemos tener en cuenta las sustancias siguientes: el almidón resistente, que aportaría entre 15-20 g/día; azúcares no absorbibles, entre 2-10 g/día; oligosacáridos, entre 2-6 g/día; cierta cantidad de proteínas que escapan de la digestión en el intestino delgado, entre 2-12 g/día; y, por último, el moco intestinal, que representaría entre 2-3 g/día de sustrato fermentable por el colon.

Así pues, además de la fibra tradicional, debemos considerar otras sustancias que escapan de la digestión y absorción en el intestino delgado y que alcanzan el colon, donde serán fermentadas por la flora bacteriana^{7,8}.



Desde un punto de vista práctico, se considera apropiado clasificar las fibras según su grado de fermentación, lo que da lugar a dos grupos claramente diferenciados, el de las fibras totalmente fermentables y el de las parcialmente fermentables (fig. 2). En la actualidad los dos conceptos más aceptados en torno a la fibra son; fibra fermentable, soluble y viscosa; y fibra escasamente fermentable, insoluble y no viscosa.

Fibras parcialmente fermentables

Comprenden aquellas fibras en las que la celulosa es un componente esencial y la lignina se combina de forma variable. Se incluyen también algunas hemicelulosas.

En la dieta humana existen fuentes importantes de este tipo de fibra, como los cereales integrales, el centeno y los productos derivados del arroz.

Las fibras parcialmente fermentables son escasamente degradadas por la acción de las bacterias del colon, por lo que se excretan prácticamente íntegras por las heces. Por este motivo y por su capacidad para retener agua, aumentan la masa fecal, que es más blanda, la motilidad gastrointestinal y el peso de las heces⁹.

El efecto sobre la absorción de macronutrientes es pequeño en comparación con el de las fibras muy fermentables; en cambio, reducen de manera importante la absorción de cationes divalentes, se-

guramente a causa de la presencia de ácido fítico, que habitualmente acompaña a estas fibras. Ello suele ocurrir con ingestas de fibra superiores a las recomendadas.

La utilización de grandes cantidades de fibra parcialmente fermentable se acompaña de deficiencia de Zn^{++} . Asimismo cuando se utilizan dietas con un alto contenido en cereales se observan balances negativos de Ca^{++} y Fe^{++} .

Fibras fermentables

Hasta hace unos años dentro del concepto de fibras fermentables se incluían exclusivamente las gomas, los mucílagos, las sustancias pécticas y algunas hemicelulosas. Sin embargo en la actualidad dentro de este apartado se han incluido otras fibras, que por su trascendencia consideramos oportuno estudiar más a fondo, como son los almidones resistentes, la inulina, los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS).

Almidones resistentes

Se definen como la suma del almidón y de los productos procedentes de la degradación del almidón que no es digerida en el intestino delgado de los individuos sanos. Su fermentación es casi completa en el colon, por lo que se comportarían como una fibra fermentable. Una pequeña proporción escapa de esa degradación y se elimina por las heces¹⁰.

Inulina y oligosacáridos: FOS y GOS

La **inulina** y los **fructooligosacáridos (FOS)** son polímeros de fructosa que proceden habitualmente de la chicoria o que se obtienen por síntesis, con un grado de polimerización de 2-20 unidades en el caso de los FOS y de 2-60 unidades en el caso de la inulina. Ambos son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas y se fermentan completamente en el colon preferentemente por las bifidobacterias^{11,12}.

Además de la inulina y los FOS, en la actualidad se está estudiando el metabolismo y propiedades de otros oligosacáridos: los **galactooligosacáridos (GOS)**. Los GOS son carbohidratos producidos por la acción de una enzima (beta-galactosidasa) sobre la lactosa. Estos carbohidratos tampoco sufren digestión luminal ni de membrana, pero son metabolizados casi en su totalidad en el colon, preferentemente por las bifidobacterias y los lactobacilos^{13,14}.

Las fibras fermentables se encuentran fundamentalmente en frutas, legumbres y cereales como la cebada y la avena, la cebolla etc. Su solubilidad en agua condiciona la formación de geles viscosos en el intestino. Su alta viscosidad es importante para explicar algunas de sus propiedades y que más tarde describiremos. Desde el punto de vista de funcionalidad intestinal, estas fibras retrasan el vaciamiento gástrico y ralentizan el tránsito intestinal.

Las fibras fermentables se caracterizan por ser rápidamente degradadas por la microflora anaerobia del colon. Este proceso de fermentación depende en gran medida del grado de solubilidad y del tamaño de sus partículas, de manera que las fibras más solubles y más pequeñas tienen un mayor y más rápido grado de fermentación. Este proceso, como ya se expuso, da lugar, entre otros productos, a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los efectos fisiológicos más importantes de los AGCC consisten en disminuir el pH intraluminal, estimular la reabsorción de agua y sodio, fundamentalmente en el colon ascendente, y potenciar la absorción en el colon de cationes divalentes. El acetato es metabolizado a nivel sistémico, principalmente en el músculo. El propionato es mayoritariamente transportado al hígado, donde es metabolizado e interviene en la síntesis de co-

lesterol y de glucosa y genera energía (ATP). Entre los ácidos grasos, el butirato es el que posee mayor efecto trófico sobre la mucosa del colon; de hecho, representa su fuente energética fundamental. El efecto trófico de los AGCC se realiza por diferentes mecanismos, como aumento del aporte directo de energía, incremento del flujo sanguíneo al colon, aumento en la producción enzimática del páncreas exocrino, estimulación del sistema nervioso y producción de enterohormonas¹⁵.

>>INGESTA RECOMENDADA DE FIBRA

Las recomendaciones actuales de fibra oscilan entre 20 a 30 g/día, o bien alrededor de 14 g/1.000 kcal/día, con una relación fermentable/no fermentable de 3/1 (tabla I). Quedan por definir las recomendaciones para edades inferiores a un año¹⁶.

El consumo actual de fibra en Europa se encuentra alrededor de 20 g por persona y día. En concreto, en España estamos en una ingesta media de 22 g/día (sin cuantificar los 6 g de almidón resistente), aunque el consumo varía de forma importante entre comunidades autónomas. En los países en vías de desarrollo, el consumo de fibra se sitúa alrededor de 60 g/día.

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria¹⁷ propuso como objetivos nutricionales para la fibra 22 g/día como objetivo intermedio para el año 2005 y 25 g/día como objetivo final para 2010.

Para conseguir una dieta equilibrada con una proporción adecuada de fibra, hemos de tener en cuenta que no sólo los cereales son ricos en ella. La fibra de las frutas tiene una composición más equilibrada que la de los cereales y mayor proporción de fibra fermentable. Además, los cereales contienen ácido fólico en cantidad variable y éste puede afectar la biodisponibilidad de ciertos minerales. El contenido calórico de las frutas también es inferior al de los cereales.

No obstante, el consumo habitual de una dieta con excesivo aporte de fibra no está exento de complicaciones (flatulencia, distensión gástrica, etc.).

El método más acreditado para la determinación del contenido de fibra de los alimentos es el de la Association of Official Analytical Chemist (AOAC). Hay que reseñar que dicho método no

TABLA I. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE FIBRA

		AI gr/día	
		V	M
0-1 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	ND	ND
1-3 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	19	19
4-8 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	25	25
9-13 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	31	26
14-18 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	38	36
19-30 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	38	25
31-50 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	38	25
51-70 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	30	21
> 70 a	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media	30	21
Gestación	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media		28
Lactancia	14 gr/1000 Kcal x ingesta calórica media		29
		DRI 2002-2005	

AI: Ingesta adecuada.

DRI: Ingesta Dietética Recomendada.

cuantifica como fibra los oligosacáridos no digeribles, tal vez por su relativo bajo peso molecular y gran solubilidad en agua y alcohol¹⁸.

>>PROPIEDADES DE LAS FIBRAS

Las propiedades de las fibras van a depender directamente del su grado de fermentación (fig. 3).

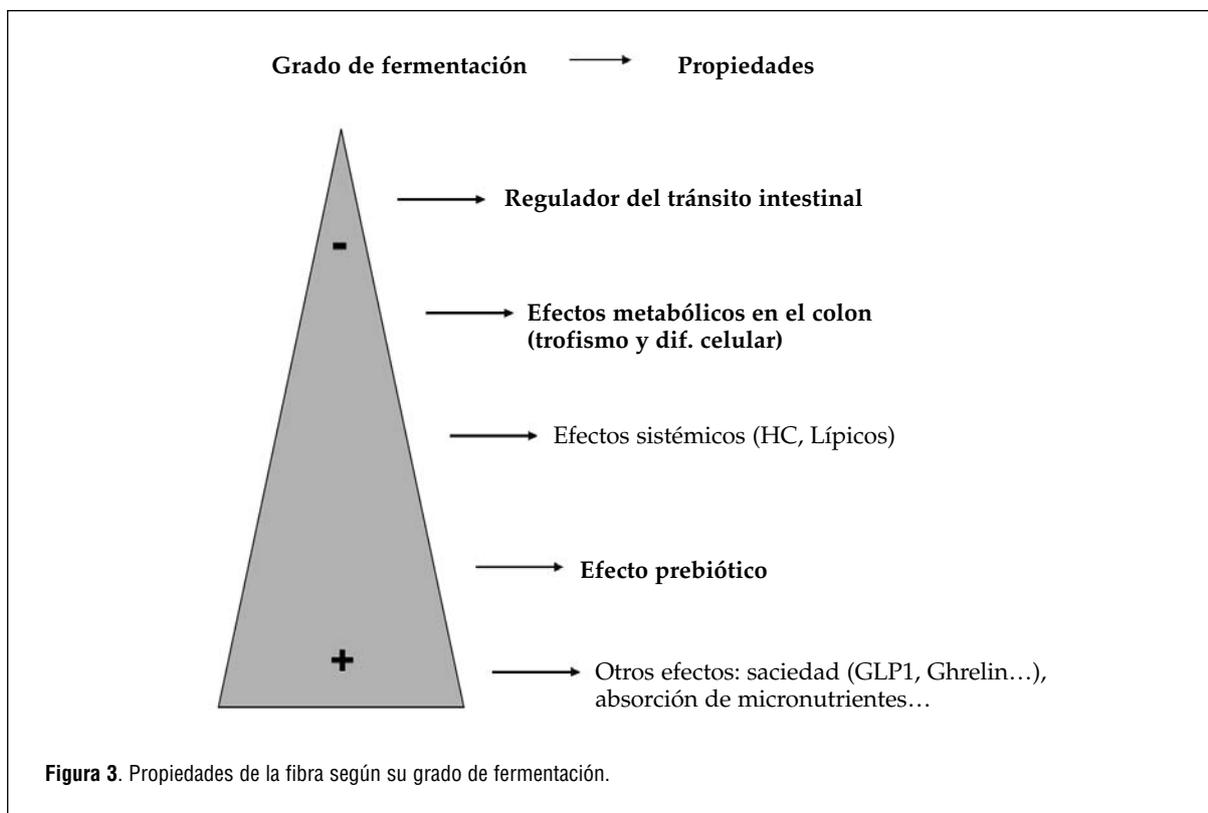
Tracto gastrointestinal

Los efectos de la fibra dietética sobre el tracto digestivo son diferentes según sus características físicas, su capacidad de fermentación y el sitio considerado¹⁹⁻²¹. Las fibras muy fermentables, solubles y viscosas (guar y pectinas etc), estimulan la salivación y retrasan el vaciamiento gástrico. Las fibras poco fermentables, es decir, las insolubles y poco viscosas, no poseen este efecto gástrico e incluso pueden tener efectos opuestos. Independientemente de sus efectos sobre el vaciamiento gástrico, la fibra ralentiza la velocidad de absorción de

nutrientes en el intestino delgado; especialmente la fibra fermentable, que al aumentar la viscosidad del bolo alimenticio disminuye la interacción de los nutrientes con las enzimas digestivas y retrasa la difusión a través de la capa acuosa.

En el colon es donde la fibra ejerce sus máximos efectos: además de diluir el contenido intestinal, sirve de sustrato para la flora bacteriana, capta agua y fija cationes.

Debido a su capacidad para retener agua, la fibra, en especial la insoluble o poco fermentable, produce un aumento del bolo fecal, con heces más blandas que disminuyen la presión intraluminal del colon. Al mismo tiempo, el hinchamiento del bolo fecal aumenta el peristaltismo, reduciendo el tiempo de tránsito intestinal; es, por tanto, fundamental en la prevención y el tratamiento del estreñimiento. Los efectos de la fibra sobre el aumento del bolo fecal y la regulación del ritmo y del tránsito intestinal se deben, además, a otros mecanismos, como la estimulación de la flora bacteriana y el aumento de la producción de gas.



No cabe duda de que una dieta baja en fibra contribuye de manera decisiva, junto con otros factores como ciertas enfermedades neurológicas (Parkinson, Esclerosis Múltiple...) en la etiopatogenia del estreñimiento por enlentecimiento del tránsito en el colon²². El estreñimiento, por ésta u otra causa, constituye un problema con una alta prevalencia en la población y además tiene un efecto deletéreo muy importante en la calidad de vida de las personas que lo padecen²³.

Efecto prebiótico de la fibra

El término prebiótico fue introducido por Gibson y Roberfroid²⁴, que definieron como prebiótico aquel componente no digerible de los alimentos que resulta beneficioso para el huésped porque produce una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o varias bacterias en el colon.

Gibson²⁵ redefinió recientemente el concepto de prebiótico como aquel ingrediente con fermentación selectiva en el colon, que produce cambios específicos en la composición y/o en la actividad de

la microbiota gastrointestinal y que confiere efectos beneficiosos en la salud del huésped. Las ideas claves de esta definición son que la fermentación es selectiva y que produce mejoría en la salud.

En este sentido, los criterios para definir un prebiótico serán: resistencia a la digestión en el intestino delgado, hidrólisis y fermentación por la flora del colon, y estimulación selectiva del crecimiento de bacterias en el mismo.

El efecto prebiótico de un carbohidrato se valora en función de su capacidad de estimular la proliferación de bacterias "saludables" o deseables (bifidobacterias, lactobacilos) en detrimento de las no deseables (bacteroides, clostridia, E. coli...)^{26,27}.

Las *bifidobacterias* constituyen el 25% de la población bacteriana intestinal del adulto. Este grupo de bacterias ha mostrado efectos beneficiosos, tales como la síntesis de vitamina B, la inhibición del crecimiento de gérmenes patógenos, disminución del pH intestinal, disminución del colesterol, protección de infecciones intestinales, estimulación de la función intestinal y mejora de la respuesta inmune^{28,29}.

Los *Lactobacilos* también presentan efectos saludables, como inhibición de patógenos, disminución del pH intestinal y prevención del sobrecrecimiento bacteriano por *Cándidas*, *Pseudomonas*, *Estafilococos* y *E. coli* durante el tratamiento con antibióticos³⁰.

No todas las fibras o carbohidratos no digeribles tienen actividad prebiótica^{25,31}; de hecho, parece que las bacterias prefieren metabolizar los carbohidratos de pequeño tamaño (oligosacáridos) más que los de tamaño superior (polisacáridos). En la tabla II se muestran algunos de estos oligosacáridos con efecto prebiótico y a continuación detallamos algunos de ellos²⁶.

Inulina

La inulina es un fructano constituido por unidades de fructosa, terminado generalmente en una unidad de glucosa [$\text{Glu } \alpha$ 1-2 y (β Fru 1-2)_n].

Es producida por muchas plantas dicotiledóneas. La longitud de la cadena es generalmente de 2 a 60 unidades, con un promedio de grados de polimerización de 10. Las uniones β 1-2 son resistentes a la digestión enzimática.

Se fermentan completamente en el colon, fundamentalmente por las bifidobacterias, pero también por los lactobacilos²⁷.

Fructooligosacáridos (FOS)

Se entiende por fructooligosacáridos (FOS), el producto de la hidrólisis enzimática (enzima fructofuranosidasa fúngica) de la inulina o de la síntesis o de la transfructosilación de la sucrosa. La longitud de la cadena es generalmente de 2 a 20 unidades. Los FOS sintéticos poseen la misma composición química y estructural que la oligofructosa, excepto que el promedio de grados de polimerización es de 2 a 4.

Se fermentan en el colon por las bifidobacterias y también por los lactobacilos^{26,27}.

Oligofructosa

La oligofructosa es un producto constituido por tres a cinco unidades de fructosa con una unidad terminal de glucosa. La oligofructosa sintética contiene cadenas de fructosa β 1-2 con o sin unidades de glucosa terminales. Las cadenas varían de dos a ocho residuos de monosacáridos^{26,27}.

Galactooligosacáridos (GOS)

Los GOS son oligosacáridos no digeribles, (3 a 10 grados de polimerización), compuestos por uni-

TABLA II. OLIGOSACÁRIDOS NO DIGERIBLES		
Nombre	Composición	Método de obtención
Inulina	β (2-1) fructano	Extracción de la raíz de la achicoria
Fructo-oligosacáridos	β (2-1) fructano	Transfructosilación de la sucrosa o por hidrólisis de la inulina
Galactooligosacáridos	Oligogalactosa (85%) con glucosa y lactosa	Producido desde la lactosa por la β galactosidasa
Oligosacáridos de la soja	Mezcla de rafinosa y estaquiosa	Extracción de la semilla de soja
Xilo-oligosacáridos	β (1-4) xilosa	Hidrólisis enzimática de la xilana
Isomalto-oligosacáridos	α (1-4) glucosa y ramificado α (1-6) glucosa	Transgalactosilación de la maltosa
Transgalactooligosacáridos	Lactosa y galactosa β (1-4) y β (1-6)	Transgalactosilación de la lactosa

Modificado de Macfarlane S.²⁶

dades de galactosa obtenidas por la acción de la betagalactosidasa sobre la lactosa.

En el colon tienen efecto bifidogénico^{26,27}.

Transgalactooligosacáridos (TOS o TGOS)

Se entiende por TOS el producto de la transgalactosilación enzimática de la lactosa. Los oligómeros son lineales y consisten en moléculas de lactosa con varias de galactosas con uniones β 1-6 y β 1-4. Los TOS no son hidrolizados por la enzima betagalactosidasa del intestino delgado y llegan intactos al colon²⁶.

Lactulosa

La lactulosa es un disacárido sintético en la forma Glu y β 1-4 Fru. La lactulosa fue originalmente utilizada como laxante, al no ser hidrolizada en el intestino delgado. Recientemente se le atribuye efecto bifidogénico²⁶.

Isomaltooligosacáridos (IMO)

Los IMO están compuestos por monómeros de glucosa con uniones α 1-6. In vitro han demostrado efectos positivos en cuanto al mantenimiento de la flora del colon³².

Lactosucrosa

La lactosucrosa está producida por una mezcla de lactosa y sucrosa con la participación de la enzima β -fructofuranosidasa. In vitro se ha encontrado que tiene cierto efecto bifidogénico³³.

Xilooligosacáridos (XOS)

Los XOS son cadenas de xilosa unidas por enlaces β 1-4 y principalmente consisten en xylobiosa, xylotriosa y xylotetrosa.

Pocos ensayos han estudiado la fermentación de los XOS por el colon.

Oligosacáridos de la semilla de soja (SOE)

Los principales oligosacáridos de la soja son la rafinosa y la estaquiosa. Diversos estudios en humanos han estudiado el efecto prebiótico de los SOE.

En alimentación animal se están utilizando otros oligosacáridos como los Mananooligosacáridos (MOS), siendo los resultados dispares en cuanto a su efecto prebiótico³⁴.

La investigación sobre las propiedades y patrones de fermentación de los distintos prebióticos y de sus combinaciones con otras fibras es un tema de gran actualidad, aunque su relevancia clínica está todavía por establecer. En el futuro se debería establecer una relación clara entre la ingesta adecuada de fibras con efectos prebióticos u otras características, como la producción de AGCC, y la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades^{35,36,37}.

En resumen, la fibra no sólo es fundamental en la regulación del ritmo y el tránsito intestinal, sino que también y gracias a su fermentación en el colon y a la consiguiente producción de AGCC, genera energía y tiene efectos metabólicos sistémicos y en el colon. Además, algunas fibras, sobre todo los FOS, GOS y la inulina, participan en el mantenimiento y crecimiento de la población bacteriana gracias a su efecto prebiótico^{38,39,40}.

>>LA FIBRA EN LA NUTRICIÓN ENTERAL

Las dietas enterales han ido evolucionando con el paso del tiempo, desde las tradicionalmente definidas como "dietas elementales", hasta el concepto de fórmula polimérica estándar, en un intento de parecerse lo más posible a la alimentación oral convencional. Sin embargo estas dietas estándar eran sistemáticamente sin fibra, basándose en la teoría del reposo intestinal en determinadas situaciones clínicas, particularmente en patologías digestivas.

Las primeras fórmulas de nutrición enteral con fibra aportaban, casi exclusivamente fibra insoluble (no fermentable) derivada del polisacárido de soja, con la finalidad de disminuir el estreñimiento y mejorar el ritmo y el tránsito intestinal. La fibra soluble (fermentable), fue incluyéndose en las fórmulas al ir poniéndose de manifiesto su importancia a nivel del colonocito y la microbiota intestinal por todo lo anteriormente expuesto. En la actualidad la mayoría de las fórmulas aportan mezclas de diferentes fibras y en proporciones distintas. En las tablas III, IV, V y VI se recogen los

nombres comerciales y la composición en fibras de las dietas enterales, no específicas, disponibles en el mercado.

No existe en la actualidad un consenso sobre la cantidad y proporción adecuada de fibra que debe aportar una fórmula de nutrición enteral⁴¹. En el mercado existe una amplia gama que va desde los 10 g hasta los 22 g de fibra por cada 1.000 calorías.

>>RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS EFECTOS CLÍNICOS Y FISIOLÓGICOS DE LAS FÓRMULAS ENTERALES CON FIBRA

En el año 2008 Elia y cols.⁴² realizaron una revisión sistemática de los efectos de la suplementación de fibra en las nutriciones enterales en voluntarios sanos y en pacientes hospitalizados y en la comunidad. En los resultados se incluyeron 51 estudios (incluyendo 43 estudios randomizados-controlados), con 1.762 sujetos (1.591 pacientes y 171 voluntarios sanos). En los 13 estudios realizados en voluntarios la vía de administración fue la oral y en los 38 realizados en enfermos, el 47% la administración fue por sonda nasogástrica, el 38% se administró por sonda nasoyeyunal o yeyunostomía, en el 8% la vía no fue homogénea y en el 37% no se hacía referencia a la vía de administración.

Con respecto a la fuente de fibra, se administraron hasta 15 tipos diferentes. En el 65% de los estudios las fórmulas tenían una sola fibra, en el 8% dos fibras, en el 4% una mezcla de cinco fibras y en el 6% la información al respecto no se detallaba.

Los end-points estudiados, tanto en voluntarios como en pacientes fueron: diarrea, estreñimiento, frecuencia de deposiciones, tiempo de tránsito, masa fecal, consistencia de las heces, uso de laxantes, microflora, ácidos grasos de cadena corta y tolerancia.

Las conclusiones del metaanálisis fueron:

1. Las nutriciones enterales con fibra son bien toleradas, especialmente cuando se utilizan varios tipos de fibras (fermentable y no fermentable), siendo por tanto recomendable esta pauta y no la de utilizar solo una fibra en la fórmulas. De hecho cuando se utilizaron dietas solo con fibra fermentable se registraron pro-

blemas de flatulencia. Por el contrario cuando la fibra era solo no fermentable se detectaron impactos fecales que precisaron evacuación.

2. Hay una mejoría significativa en cuanto a la diarrea en los pacientes con nutriciones enterales con fibras.
3. En cuanto al estreñimiento, hubo una tendencia positiva en los tratados con fibras.
4. Los estudios muestran un efecto positivo moderado con respecto a las otros end-points, descritos.
5. Los autores concluyen que la utilización de nutriciones enterales con fibra, como primera línea de tratamiento, puede ser considerada como una modalidad clínica importante. Como es lógico se recomiendan más estudios para determinar con más exactitud, las mezclas óptimas de fibras que se deben de utilizar y la proporción de cada una de ellas.

Estas conclusiones han sido corroboradas en artículos posteriores^{43,44}.

>>CONCLUSIONES

La fibra es un nutriente básico, fundamental para regular el tránsito, el ritmo intestinal y mantener el ecosistema de la flora bacteriana. Por este motivo es recomendable hacer una dieta equilibrada con un consumo adecuado de alimentos ricos en fibras.

En la actualidad, tal vez sería más conveniente empezar a hablar de fibras en lugar de utilizar el término fibra en singular, ya que existen muchos tipos de fibras, con grandes diferencias en cuanto a composición, metabolismo y propiedades. Parecería incluso más adecuado que cuando nos refiramos a la fibra, habláramos del complejo F, al igual que, cuando hablamos, por ejemplo, de la vitamina B, hablamos de complejo B; este procedimiento terminológico permitiría englobar la diversidad y cantidad de fibras que hoy en día se están estudiando.

Las fibras en la nutrición enteral estándar, pueden ser una opción a tener en cuenta sobre todo a la hora de optimizar el ritmo y el tránsito intestinal.

TABLA III. FÓRMULAS POLIMÉRICAS NORMOPROTEICAS ISOCALÓRICAS CON FIBRA

Nombre comercial	Kcal/ml	Kcal no proteicas/g nitrógeno	Proteínas (%)	Glúcidos (%)	Lípidos (%)	Fibra (g /1000 kcal)	Fibra	Tipo de fibra
Dietgif estándar fibra 85/15 (Grifols)	1	132	16	55	29	15	15% Soluble 85% Insoluble	Salvado de trigo
Dietgif estándar fibra 60/40 (Grifols)	1	132	16	55	29	15	40% Soluble 60% Insoluble	Inulina Polisacárido de soja
Ensure con fibra (Abbott)	1	148	15	54	31	14	100% Insoluble	Polisacárido de soja
Fresubin original fibre	1	143	15	55	30	15	61% Soluble 39% Insoluble	Inulina Celulosa Dextrina de trigo
Isosource fibra (Nestlé)	1.03	144	15	55	30	14	40% Soluble 60% Insoluble	Inulina Polisacárido de soja Fibra de avena
Isosource MIX (Nestlé)	1.09	130	16	54	30	13	40% Soluble 60% Insoluble	Frutas, verduras y legumbres Inulina Polisacárido de soja Fibra de avena
Jevity (Abbott)	1	139	16	54	30	18	55% Soluble 4% Insoluble	Fructooligosacáridos Mezcla de fibras Garfibe® (fibra de avena, polisacárido de soja, carboximetilcelulosa, goma arábica)
Novasource GI control (Nestlé)	1.1	143	15	56	29	20	100% Soluble	Goma guar parcialmente hidrolizada
Nutrison multifibra (Nutricia)	1	134	16	49	35	15	47% Soluble 53% Insoluble	MF6™ Multifibre (mezcla de fibra soluble e insoluble)
Tdiet Standard (Vegenat)	1	134	15	49	35	17	80% Soluble 20% Insoluble	Fructooligosacáridos Celulosa

TABLA IV. FÓRMULAS POLIMÉRICAS HIPERPROTEICAS CONCENTRADAS CON FIBRA

Nombre comercial	Kcal/ml	Kcal no proteicas/g nitrógeno	Proteínas (%)	Glúcidos (%)	Lípidos (%)	Fibra (g /1000 kcal)	Fibra	Tipo de fibra
Isosource protein fibra (Nestlé)	1.4	101	20	46	34	11	50% Soluble 50% Insoluble	Inulina Fibra de avena Polisacárido de soja
Jevity Plus (Abbott)	1.20	112	19	51	30	18	60% Soluble 40% Insoluble	Fructooligosacáridos Mezcla de fibras Garfibe® (fibra de avena, polisacárido de soja, carboximetilcelulosa, goma arábica)
Jevity Plus HP (Abbott)	1.30	75	25	44	31	12	75% Soluble 25% Insoluble	Fructooligosacáridos Mezcla de fibras Garfibe® (fibra de avena, polisacárido de soja, carboximetilcelulosa, goma arábica)
Nutrison protein plus multifibre (Nutricia)	1.25	100	20	45	35	12	49% Soluble 51% Insoluble	Inulina Oligofructosa Goma arábica Polisacáridos de soja Almidón resistente Celulosa
Tdiet HP (Vegenat)	1.25	116	18	47	35	13.6	80% Soluble 20% Insoluble	Fructooligosacáridos Celulosa

TABLA V. FÓRMULAS POLIMÉRICAS NORMOPROTEICAS HIPOCALÓRICAS CON FIBRA

Nombre comercial	Kcal/ml	Kcal no proteicas/g nitrógeno	Proteínas (%)	Glúcidos (%)	Lípidos (%)	Fibra (g /1000 kcal)	Fibra	Tipo de fibra
Nutrición low energy multifibra (Nutricia)	0.75	195	16	49	35	19.5	49% Soluble 51% Insoluble	Inulina Oligofructosa Goma arábica Polisacáridos de soja Almidón resistente Celulosa

TABLA VI. FÓRMULAS POLIMÉRICAS NORMOPROTEICAS CONCENTRADAS CON FIBRA

Nombre comercial	Kcal/ml	Kcal no proteicas/g nitrógeno	Proteínas (%)	Glúcidos (%)	Lípidos (%)	Fibra (g /1000 kcal)	Fibra	Tipo de fibra
Jevity Hical (Abbott)	1.50	126	17	54	29	15	59% Soluble 41% Insoluble	Fructooligosacáridos Mezcla de fibras Garfibe® (fibra de avena, polisacárido de soja, carboximetilcelulosa, goma arábica)
Nutrición energy multifibra (Nutricia)	1.50	134	16	49	35	10	80% Soluble 20% Insoluble	MF6™ Multifibre (mezcla de fibra soluble e insoluble)
T-diet plus Energy (Vegenat)	1.5	132	16	49	35	17	80% Soluble 20% Insoluble	Fructooligosacáridos Celulosa

BIBLIOGRAFÍA

- Burkitt D, Walter ARP, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit time and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972; 2: 1408-11.
- Englyst HN, Quigley ME, Hudson GJ. Definition and measurement of dietary fibre. *Eur J Clin Nutr* 1995;49 (3): S48-S62.
- Roberfroid M. Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993;33 (2): 103-48.
- Fernandez-Bañares F, Gassull MA. Metabolismo colónico de la fibra: efectos fisiológicos y posibles indicaciones terapéuticas de los ácidos grasos de cadena corta. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15 (9): 536-42.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
- Saura F. La fibra dietética en nutrición y salud. *Alim Nutri Salud* 1997; 4 (1): 17-21.
- Guarner F. El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Alim Nutri Salud* 2000; 7(4): 99-106.
- García-Peris P, Bretón Lesmes I, de la Cuerda Compes C y cols. Metabolismo colónico de la fibra. *Nutr Hosp* 2002; XVII (Supl 2): S11-S16.
- Cummings JH. Dietary fibre. *Br Med Bull* 1981; 37: 65-70.
- Englyst HN, Kingman SM, Hudson GJ, et al. Measurement of resistant starch in vitro and in vivo. *Br J Nutr* 1996; 75: 749-55.
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-82.
- Roberfroid M, Gibson G. Nutritional health benefits of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002; 87 (suppl 2): S1-S311.
- Holma R, Juvonen R, Asmawi MZ et al. Galacto-oligosaccharides stimulate the growth of bifidobacteria but to attenuate inflammation in experimental colitis in rats. *Scand J Gastroenterol* 2002, 37 (9): 1042-7.
- Smiricky-Tjardes MR, Grieshop CM, Flickinger EA et al. Dietary galactooligosaccharides affect ileal and total-tract nutrient digestibility, ileal and fecal bacterial concentrations, and ileal fermentative characteristics of growing pigs. *J Anim Sci* 2003; 81(10): 2535-45.
- Rombeau J. Investigations of short-chain fatty acids in humans. *Clin Nutr* 2004; 1 (S2): S19-S23.

16. DIETARY REFERENCE INTAKES for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Food and Nutrition Board. INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES THE NATIONAL ACADEMIES PRESS. Washington 2005.
17. SENC. Guías alimentarias para la población española. Madrid: IMC. 2001.
18. Lee SC, Rodriguez F, Storey M et al. Determination of soluble and insoluble dietary fiber in psyllium – containing cereal products. *J AOAC Int* 1995; 78 (3): 724-9.
19. Cummings JH. The effect of dietary fibre on fecal weight and composition. In: Spiller GA editor. CRC handbook of dietary fibre in human nutrition. Tampa, Florida: CRC Press LLC: 2001: 183-252.
20. Duggan C, Gannon J, Walter WA. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 2002;75 (5): 789-808.
21. Cummings J, Edmond L, Magee E. Dietary carbohydrates and health: do we still need the fibre concept? *Clin Nutr* 2004; 1 (S2): S5-S17.
22. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol* 2007; 25: 599-608.
23. Norton C. Constipation in older patients: effects on quality life. *Br J Nur* 2006; 15 (4): 188-92.
24. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiote. Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
25. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotic. *Nutr Res Rev* 2004; 17: 259-257.
26. Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 701-17.
27. Kolida S, Gibson GR. Prebiotic capacity of inulin-type fructans. *J Nutr* 2007; 137: S2503-S2506.
28. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006; 73 (suppl 1): 5-12.
29. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
30. Oliveira G, Gonzalez-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Supl 2): 26-34.
31. Gibson GR. Prebiotic as gut microflora management tools. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (suppl 2): S75-S79.
32. Gostner A, Blaut M, Schäffer V et al. Effect of isomalt consumption on faecal microflora and colonic metabolism in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2006; 95 (1): 40-50.
33. Ohkusa T, Ozaki Y, Sato C, et al. Long – term ingestion of lactosucrosa increases Bifidobacterium sp. in human fecal flora. *Digestion* 1995; 56 (5): 415-20.
34. Biggs P, Parsons CM, Fahey C. The effects of several oligosaccharides on growth performance nutrient digestibilities, and fecal microbial populations in young chicks. *Poult Sci* 2007; 86: 2327-36.
35. García-Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp* 2007; 22 (supl 2): 20-5.
36. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N et al. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of human large bowel. *Gut* 2004; 53: 1610-5.
37. Fanaro S, Vigi V. Wich role for prebiotics weaning? *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (suppl 3): S 209-S 213.
38. Meier R, Gassull MA. Effects and benefits of fibre in clinical practice. Proceedings of a Consensus Conference. *Clin Nutr* 2004; 1 (suppl 2): S1-S80.
39. Geier M, Buther R, Howarth G. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutics options: probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J food Microbiol* 2007; 115: 1-11.
40. Lomax A, Calder P. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008; 25: 1-26.
41. Cabré E. Fibre supplementation of enteral formula-diets: a look to the evidence. *Clin Nutr* 1004;1 (suppl 2): 63-71.
42. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DBA. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 120-45.
43. Majid HA, Emery PW, Whelan K. Faecal microbiota and short-chain fatty acids in patients receiving enteral nutrition with standard or fructo-oligosaccharides and fibre-enriched formulas. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 260-8.
44. Wierdsma NJ, van Bodegraven AA, Uitdehaag BM et al. Fructo-oligosaccharides and fibre in enteral nutrition has beneficial influence on microbiota and gastrointestinal quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (7): 804-12.

[r e v i s i ó n]

Cronobiología y obesidad: una orquesta desafinada

Marta Garaulet Aza y Purificación Gómez-Abellán

Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. Murcia.

Palabras clave

obesidad, síndrome metabólico, genes circadianos, reloj, ritmicidad, Cronobiología

>> RESUMEN

La Cronobiología es una “nueva” ciencia que, paradójicamente, comenzó hace cientos de años. Gracias a los estudios realizados con microarrays, hoy en día se acepta que del 10-30% del genoma humano está bajo el control de los relojes moleculares circadianos. La mayoría de las variables conductuales, fisiológicas y bioquímicas muestran ritmos circadianos en su expresión que actúan como una orquesta de música dirigida por un director de la orquesta fisiológica, llamado el Núcleo Supraquiasmático. Cuando la orquesta está “desafinada” en nuestro organismo, hablamos de “Cronodisrupción”, que implica ritmos desincronizados que pueden tener efectos adversos para la salud. Existen diferentes situaciones en la vida que pueden dar lugar a cronodisrupción tales como el jet-lag, el trabajo por turnos, la contaminación lumínica nocturna, la falta de sueño o la alimentación nocturna y todas ellas están relacionadas con la obesidad. Además, trastornos circadianos en el tejido adiposo y diferentes aspectos de nutrigenética están relacionados con esta orquesta “desafinada” que es la obesidad.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 40-54
DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5008

Key words

obesity, metabolic syndrome, circadian genes, clock, rhythmicity, chronobiology

>> ABSTRACT

Chronobiology is a “new” science that, paradoxically, began hundreds of years ago. Thanks’ to the studies performed with microarrays, today it is known that 10%-30% of the human genome is under the control of circadian molecular clocks. Most of the behavioral, physiological, and biochemical variables express circadian rhythms that act as a music orchestra directed by the director of the physiological orchestra named the Suprachiasmatic Nucleus. When our body orchestra is not well “tuned”, we may speak about “chronodisruption”, which implies desynchronized rhythms that may have adverse health effects. There are different life situations that may give rise to chronodisruption such as jet-lag, shift-work, nocturnal luminal contamination, sleep deficit, or nocturnal feeding, and all of them are related to obesity. Besides, circadian disorders in the fat tissue and several aspects of nutrigenetics are related with the “out of tune” orchestra, as is obesity.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 40-54
DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5008

Correspondencia

Marta Garaulet.

Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. Campus de Espinardo, s/n. 30100. Murcia.
Teléfono: +34 868 88 39 30. Fax: +34 868 88 39 63. E-mail: garaulet@um.es

>>INTRODUCCIÓN

¿Qué es la cronobiología? Una revisión histórica

El concepto de tiempo es difícil de definir desde el punto de vista físico y aún hoy en día no existe una definición clara de lo que es el tiempo. Ha sido descrito como “el continuo paso de la existencia en el que los eventos transcurren desde un estado de potencialidad en el futuro, a través del presente, hacia un estado de finalidad en el pasado”. El tiempo es también “un momento, hora, día o año según lo indicado por un reloj o un calendario”.

Desde tiempos remotos, el ser humano ha tenido la necesidad de medir y predecir el tiempo mediante el desarrollo de los relojes y calendarios. En el paleolítico el humano eligió rocas o postes en áreas abiertas para proyectar sombras solares y así poder estimar la hora del día. Varios milenios después, hace alrededor de 4.000 años, en la época mesopotámica se desarrolló el conocimiento de la astronomía para documentar el ciclo anual con doce figuras de las constelaciones de estrellas como un zodiaco, para dar una división de doce partes del año en meses lunares. De hecho, los primeros calendarios se basaron en los ciclos lunares y fueron desarrollados por algunas civilizaciones relacionadas con la religión como los judíos y los musulmanes.

En el año 1200, la invención de mecanismos de relojería mecánicos supuso una revolución en la medición del tiempo. El inicio de estos relojes modernos se produjo gracias a las necesidades de las personas religiosas que necesitaban conocer los tiempos designados para sus oraciones y así poder realizar sus funciones regularmente.

Sin embargo, millones de años antes de que los humanos desarrollaran el primer calendario artificial o inventaran el reloj por vez primera, los organismos vivos ya comenzaron a desarrollar mecanismos para medir el tiempo en una gran variedad de escalas: todos los días, de las mareas, lunares y anuales. En general, los organismos vivos presentan un gran número de procesos que se producen de una manera periódica y previsible y que se pueden denominar “ritmos biológicos”.

El primer informe específico de un ritmo biológico fue proporcionado por el astrónomo francés Jean

Jacques d’Ortous DeMarian en 1729¹, que informó de los movimientos foliculares de la planta *Mimosa pudica*. Este investigador demostró que los movimientos de apertura y cierre de las hojas de esta planta se mantenían en condiciones de oscuridad constante durante varios días consecutivos.

Pero no fue hasta la primera mitad del siglo XX, cuando se creó un nuevo campo de la ciencia: la llamada “Cronobiología”. Algunos de los primeros estudios se realizaron por un ecologista Colin S. Pittendrigh² en la mosca de la fruta *Drosophila*. Este científico, gracias al estudio de los ritmos biológicos de este insecto, descubrió los principios básicos en los que se basa la cronobiología moderna.

La **Cronobiología** es una palabra derivada de tres términos griegos: *kronos* de tiempo, *bio* de vida y *logos* de estudio. Se trata de un campo científico que estudia los procesos de sincronización (los ritmos biológicos) que se producen en los organismos vivos en sus diferentes niveles de organización.

Así mismo, los *ritmos circadianos* se definen como los ritmos biológicos cuya frecuencia está “alrededor” (*circa*) de un día (24 h). Un ejemplo de estos ritmos circadianos lo constituyen las secreciones de algunas hormonas (cortisol, melatonina, etc.). Por otro lado los *ritmos ultradianos* se refieren a aquellos ritmos cuya frecuencia es mayor de un ciclo por día (periodo de menos de 20 h), tales como la respiración, latidos del corazón, movimientos intestinales, etc., mientras que, los *ritmos infradianos* son aquellos cuya frecuencia es inferior a un ciclo por día (periodo de más de 28 h), tales como los ritmos circalunares o el ciclo mensual en los seres humanos. Todos estos tipos de ritmos caracterizan la función biológica de las diferentes especies de animales incluyendo a los seres humanos.

>>LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LOS SERES HUMANOS

A lo largo de estos años se ha documentado en los seres humanos un número considerable de ritmos circadianos. Así, el sueño y la vigilia, los comportamientos relacionados con la alimentación y la bebida, la termorregulación y el sistema endocrino, la función renal y la reproductiva entre otros, muestran ritmicidad circadiana.

Sin embargo, en humanos, y a pesar de la importancia de estos ritmos en el entendimiento global de la fisiología y la fisiopatología humana, la naturaleza endógena de los ritmos circadianos se ignoró durante mucho tiempo. No fue hasta que el fisiólogo William Ogle en 1866³ realizó algunas observaciones del ritmo diario de la temperatura corporal en el hombre cuando por primera vez se incorporó el estudio de los ritmos biológicos a la fisiología humana. En sus propias palabras: “en el humano, hay un aumento de la temperatura en la madrugada, mientras que todavía estamos dormidos y por el contrario se produce una caída de los valores de temperatura por la tarde mientras estamos despiertos”. Más adelante se demostró de manera concluyente que el ritmo de la temperatura del cuerpo humano es endógeno, es decir que se produce de forma independiente de los factores externos o ambientales. Hoy en día, la temperatura corporal es una de las variables fisiológicas más utilizadas en los estudios cronobiológicos de humanos.

Los ritmos en la endocrinología

Los ritmos circadianos se han documentado en una amplia variedad de hormonas. Los ritmos de cortisol, hormona del crecimiento, aldosterona, prolactina, testosterona, tirotrópica, hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) son algunos ejemplos⁴. El tejido adiposo, actualmente considerado como un órgano endocrino, tiene la maquinaria del reloj circadiano completa y se caracteriza por presentar un oscilador circadiano periférico⁵. En este sentido, las hormonas y citoquinas relacionadas con el tejido adiposo muestran ritmicidad circadiana. Algunos ejemplos son la leptina, adiponectina, resistina, adiponectina y visfatina⁶. La adiponectina se ha propuesto como un ángel de la guarda frente a las alteraciones del síndrome metabólico, en particular frente a la resistencia a la insulina. Sus valores circulantes exhiben tanto pulsatilidad ultradiana como ritmos circadianos⁷. En esta línea el conocimiento de la ritmicidad circadiana de estas sustancias es un elemento clave para la comprensión de la fisiología y la fisiopatología humana, y en particular para la comprensión de la obesidad.

>>EL DIRECTOR DE ORQUESTA: EL NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO

De los estudios de microarrays se deduce que aproximadamente del 10-30% del genoma humano está

bajo el control de los relojes circadianos moleculares, de lo que se deduce que las diferentes variables fisiológicas y bioquímicas muestran ritmos circadianos⁸. El hecho de que en nuestro organismo existan innumerables variables fisiológicas en constante ritmicidad condiciona la necesidad de un orden temporal constante y regulado. Este orden temporal debe ser adecuado no sólo en los tiempos individuales de producción, secreción, o eliminación de cada una de las variables fisiológicas (individual), sino también en lo que se refiere a las relaciones temporales entre las diferentes variables (colectivo). Es por ello que el sistema circadiano presenta una enorme complejidad y debe además ser preciso para mantener el estado de salud, de igual manera que debe suceder en una orquesta sinfónica cuando se interpreta una música clásica (fig. 1).

Al igual que sucede en una orquesta sinfónica, la orquesta circadiana está organizada de forma jerárquica, siendo el director, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). Esta estructura fue descubierta por dos grupos, Stephan y Zucker⁹ y Moore y Erlich¹⁰ en 1972. Cada neurona de NSQ presenta un reloj circadiano molecular, que cuando se aísla del organismo y se cultiva “*in vitro*” es capaz de mantener una activación rítmica de casi de 24 h en la tasa de “disparo” de las neuronas y esta ritmicidad circadiana es capaz de mantenerse en cultivo durante varios días. Además, algunas señales ambientales que presentan un período de aproximadamente 24 h son capaces de sincronizar la fase y período del NSQ. Entre estos sincronizadores externos del reloj circadiano se encuentra el ciclo circadiano de luz-oscuridad, que se considera el sincronizador principal del NSQ, junto con los horarios de comida, el ejercicio programado y la vida social que son también sincronizadores importantes de este reloj central.

En la orquesta circadiana, los diferentes ritmos son el resultado de la actividad rítmica de los órganos y sistemas fisiológicos que están a su vez impulsados por el marcapasos central, es decir por el NSQ. Así, los picos de melatonina durante la noche se producen en respuesta a la activación nocturna por el NSQ de la AANAT (arilalquilamina N-acetiltransferasa), enzima limitante en la glándula pineal. En lo que se refiere al pico de cortisol, éste debe ocurrir en la mañana en respuesta a la activación suprarrenal por la ACTH (hormona adrenocorticotrópica), que a su vez está bajo el control del NSQ. Otro ejemplo es la temperatura corporal, que debe aumentar durante el día. En de-

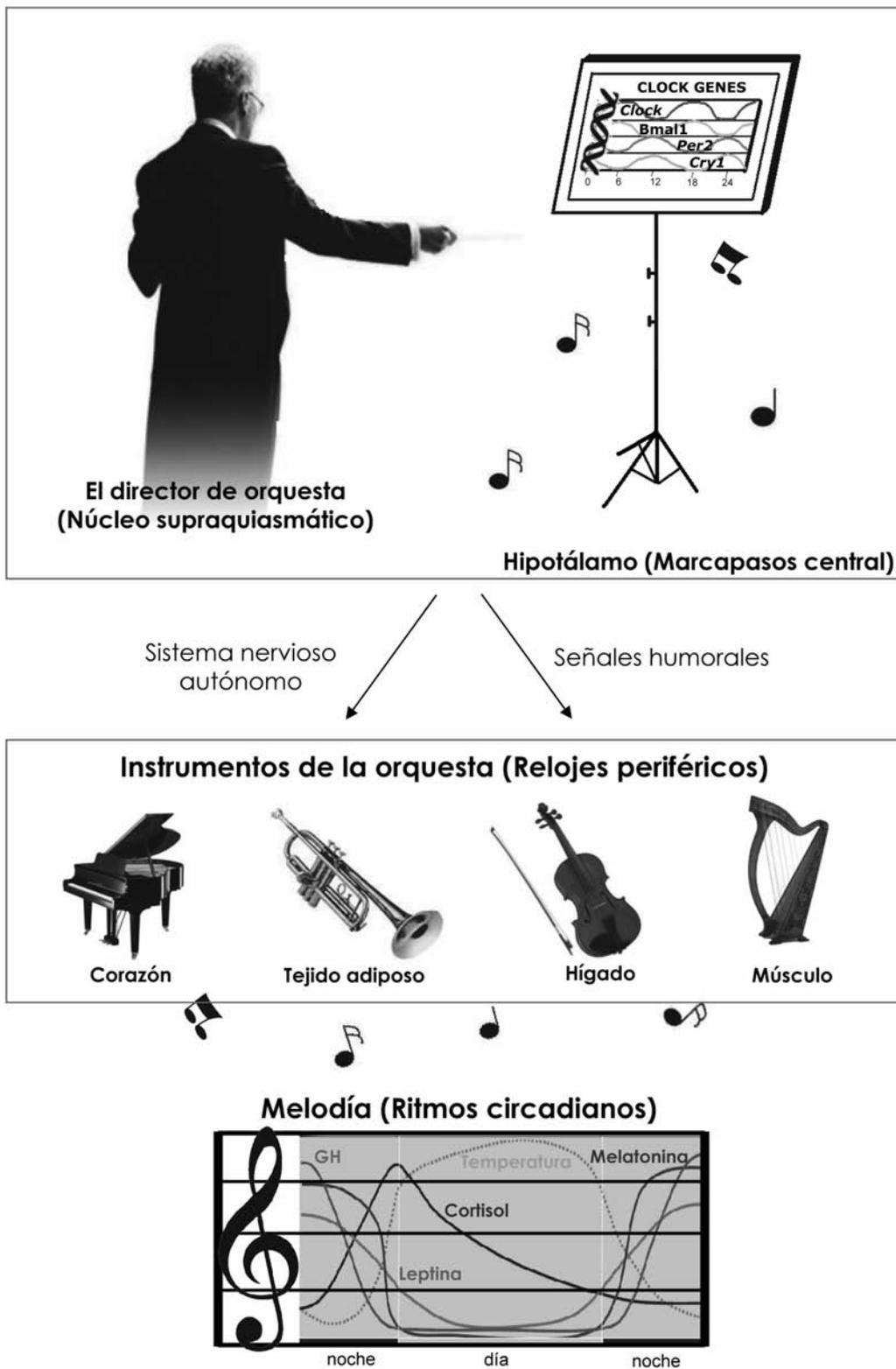


Figura 1. La orquesta sinfónica del organismo humano.

finitiva las hormonas sexuales, la tirotrópina, la prolactina y otros cientos y cientos de variables biológicas bailan al son de la música que dirige el NSQ, y esto sucede de manera continua, a lo largo del día y de la noche.

De esta manera, en la orquesta sinfónica, la melatonina podría ser representada por la música dulce de los violines, el cortisol por el rugido ensordecedor de los tambores, y la temperatura por los instrumentos de viento (fig. 1).

>>LOS DISTINTOS INSTRUMENTOS: LOS RELOJES PERIFÉRICOS

En una orquesta sinfónica, el músico es capaz de leer y reproducir autónomamente una partitura musical. Aun así, cada grupo de instrumentos, tales como los de viento, percusión, cuerdas y teclados, tiene un director que generalmente es responsable de liderar el grupo. De la misma manera en nuestra fisiología, los osciladores periféricos del tejido adiposo, las glándulas suprarrenales, los pulmones, el músculo liso vascular, etc. son los grupos instrumentales de la orquesta circadiana (fig. 1), y aunque en algunas circunstancias pueden oscilar de manera autónoma (solo), por lo general estos instrumentos y sus músicos deben seguir fielmente las instrucciones del director.

Para mantener la sincronización entre los diferentes grupos de instrumentos, el director utiliza sus brazos y los movimientos de la batuta. Del mismo modo, el NSQ utiliza la vía neural, a través de la activación selectiva del simpático y del parasimpático y de algunos mediadores humorales tales como la melatonina, proquinetiquina2, TGF α (Transforming Growth Factor alpha) y la nocturnina.

Por último, la diferencia entre sentir emoción al escuchar el Mesías de Handel (estado saludable circadiano) o por el contrario sentir desagrado ante un ruido chirriante (cronodisrupción), depende sólo de si los sonidos y los silencios de cada grupo de instrumentos se ordenan y organizan con precisión por el director de orquesta.

>>CUANDO LA ORQUESTA SE DESAFINA: CRONODISRUPCIÓN

Cuando la orquesta está desafinada dentro de nuestro cuerpo, hablamos de CronoDisrupción

(CD), un término que sugiere que los ritmos pueden estar desincronizados y que esta desincronización puede tener efectos adversos para la salud¹¹. La alteración de los ritmos puede ocurrir en diferentes momentos, a lo largo de un día, en las estaciones o incluso en años. La CD se ha definido como una alteración del orden interno temporal de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y comportamentales. También se podría definir como una ruptura de la fase normal entre los ritmos circadianos internos y los ciclos ambientales de 24 h. La CD se puede detectar en numerosos estudios fisiológicos como una reducción de la amplitud del ritmo, a veces como una pérdida total de la ritmicidad, otras veces puede estar caracterizada por una fase retardada o avanzada entre los diferentes relojes periféricos y el NSQ y también como inversión de fase de los ritmos circadianos como les ocurre a los trabajadores nocturnos^{12,13}. La desincronización interna entre diferentes variables fisiológicas se considera también CD. En nuestra sociedad moderna 24/7 (24 horas / 7 días), la CD puede ser el resultado de una serie de condiciones o cronodisruptores, tales como el jet-lag, el trabajo a turnos, la contaminación lumínica durante la noche, la falta de sueño o la ingesta de alimentos nocturna¹¹, todos ellos asociados con diferentes patologías tales como la obesidad.

Determinados estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre el trabajo por turnos y la obesidad. De hecho, Di Milia y cols.¹⁴ llevaron a cabo un estudio transversal comparando trabajadores a turnos con otros con horario diurno, con el fin de investigar la posible asociación entre los ritmos de trabajo y la obesidad, así como otros factores relacionados con el trabajo y la duración del sueño. Los autores concluyeron que el índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en los trabajadores por turnos que en aquellos con horario diurno¹⁴. Estudios semejantes informan de que aquellos sujetos con ingesta de alimentos nocturna son 4,4 veces más propensos a tener sobrepeso u obesidad que los pacientes que no reportan ingestas nocturnas¹⁵. Respecto a la privación del sueño, determinados estudios clínicos demostraron que las mujeres que dormían ≤ 5 horas presentaron un peso corporal aproximadamente 3,0 kg por encima de las que dormían 7 horas. En efecto, Van Cauter y cols.¹⁷ han demostrado que los individuos sanos que tuvieron restringido el sueño a 4 horas durante seis noches consecutivas presentaron intolerancia a la glucosa y una

reducida sensibilidad a la insulina tras una carga oral de glucosa.

Esta situación es especialmente relevante en los niños ya que se ha descrito que una duración del sueño corta es un factor de riesgo para la aparición de obesidad¹⁶. Existen diferentes causas que podrían explicar la asociación entre la falta de sueño y la obesidad. Los estudios en adultos demuestran asociaciones entre la falta de sueño y alteraciones en la leptina y/o ghrelina lo que conllevan un aumento del apetito^{17,18}. Además, esta corta duración del sueño podría conducir a una elevación del peso corporal y la obesidad, como consecuencia de una mayor ingesta ya que hay mayor oportunidad de comer. Por otro lado también se produce una disminución del gasto energético ya que al aumentar la fatiga se disminuye la actividad física. Además se producen cambios en la termorregulación que también justifican la disminución del gasto energético y como consecuencia una mayor propensión a la obesidad.

>>EXPLICACIÓN FISIOLÓGICA DE LA DISONANCIA DE LA ORQUESTA

La cronodisrupción puede ser el resultado de alteraciones en diferentes niveles de la orquesta fisiológica, de manera que estas alteraciones pueden estar presentes en las *entradas* al reloj central, tales como el ciclo luz-oscuridad o el horario de alimentación, pero también en el *marcapasos central* (NSQ), o en las *salidas* del reloj central relacionadas con la secreción de la melatonina y el cortisol.

a) *Entradas*. Se ha demostrado que la *deficiencia de luz*, un espectro por debajo del óptimo o una intensidad insuficiente, puede tener implicaciones médicas asociadas a la CD. El *horario de las comidas* se considera también uno de los sincronizadores externos más importantes. Así, un horario de comidas inusual puede contribuir a la aparición de CD. Por ejemplo, los sujetos con estilo de vida nocturna, que se caracterizan por despertarse tarde por la mañana, saltarse el desayuno y cenar también tarde, parecen presentar hiperglucemia durante la noche, y concentraciones reducidas de leptina y melatonina nocturnas¹⁹. Por lo tanto, la vida nocturna es probablemente uno de los factores de riesgo para la salud de la vida moderna, incluyendo el síndrome de comedor nocturno, obesidad y diabetes.

b) *Marcapasos central*. El jet-lag y el trabajo a turnos pueden inducir CD como consecuencia de la desincronización entre los ritmos del NSQ y los producidos por los tejidos periféricos. La CD también se puede producir por una alteración de la maquinaria molecular del reloj central, como es el caso de la alteración en el gen *Clock* en ratones mutados que se asocia con obesidad²⁰, o por ejemplo alteraciones en el gen *Bmal1* que se han relacionado con envejecimiento, o en *Per2* asociadas con diversos cánceres y alteraciones psicológicas.

c) *Salidas*. El tercer elemento que puede ser causa de CD son las alteraciones en las salidas del sistema circadiano. Entre estas salidas son frecuentes con la edad las alteraciones en los ritmos circadianos de melatonina, hormona que actúa como “la noche química”. Así mismo son habituales las alteraciones en los ritmos circadianos de cortisol como consecuencia del estrés que caracteriza la sociedad moderna. Ambas situaciones son propias de la cronodisrupción y se asocian con la obesidad y con el síndrome metabólico.

>>EL “CUÁNDO” EN EL TEJIDO ADIPOSO: UN RELOJ PERIFÉRICO

En los últimos años, numerosos estudios han proporcionado las bases de los mecanismos moleculares que regulan los ritmos circadianos del núcleo supraquiasmático (NSQ)²¹. En su forma más simple, este reloj molecular consta de bucles autoreguladores de retroalimentación tanto de transcripción como de traducción que presentan elementos positivos y negativos, los protagonistas de este reloj molecular se denominan *genes reloj*²². Estos genes, orquestados por el NSQ, son necesarios para la creación y el mantenimiento de los ritmos de 24 horas. Además, son también necesarios otros mecanismos postraduccionales para el funcionamiento adecuado de este reloj. Así, la fosforilación de proteínas puede afectar a la estabilización, degradación, y localización de las proteínas reloj, afectando al mecanismo molecular^{23,24}.

Uno de los resultados más interesantes en el campo de la cronobiología ha sido el hallazgo de la existencia de diferentes relojes periféricos en diversos tejidos y órganos²⁵. Estos relojes periféricos parecen regular la ritmicidad de al menos un 10% de los genes expresados dentro de cada tejido, y su descubrimiento ha revolucionado nuestro entendimiento de los procesos fisiológicos en el organismo²⁶.

En este contexto, la literatura científica actual está repleta de trabajos que proporcionan una revolución en el estudio de la biología del tejido adiposo. De hecho, muchos de los genes en el tejido adiposo muestran ritmicidad circadiana²⁷. Según estudios de microarrays aproximadamente el 25% en los seres humanos y el 50% en modelos animales de genes activos expresados en el tejido adiposo siguen un patrón diario rítmico^{28,29} y dependiendo del tejido, entre el 10-30% del total de genes está bajo el control del reloj circadiano molecular³⁰. Así, en un estudio realizado en el plasma sanguíneo humano y saliva, se ha demostrado que aproximadamente el 15% de todos los metabolitos identificados están bajo control circadiano y este fuerte efecto del reloj circadiano endógeno en múltiples vías metabólicas humanas es independiente del sueño y la alimentación³¹.

En lo que se refiere a la obesidad es de crucial importancia la existencia de un reloj periférico en el tejido adiposo humano. En este sentido nuestro equipo de investigación ha descubierto que los genes reloj se expresan en diferentes localizaciones adiposas, visceral y subcutánea en un momento determinado del día³² y además esta expresión es dependiente del sexo^{33,34}. Pero además de la expresión basal, hemos demostrado que tanto los elementos negativos (*PER2* y *CRY1*) como los positivos (*CLOCK* y *BMAL1*) del reloj, muestran ritmicidad circadiana en su expresión y oscilan independientemente del NSQ en explantes del tejido adiposo *ex vivo* al menos durante dos ciclos circadianos después de la cirugía^{5,35}. Estos resultados muestran la presencia de mecanismos activos del reloj circadiano en el tejido adiposo humano, definiéndose como un oscilador circadiano periférico. En este contexto, Otway y cols. llevaron a cabo el primer estudio que mostró oscilaciones circadianas de genes *in vivo* en el tejido adiposo humano utilizando biopsias seriadas. Estos científicos demostraron que el perfil de expresión circadiana de los principales genes fue independiente del IMC³⁶. Estos datos contrastan con los encontrados en animales de laboratorio como roedores, en los cuales la obesidad atenúa la amplitud de los genes con expresión circadiana³⁷.

Los genes reloj en el tejido adiposo también pueden modular la expresión de otros genes, los denominados genes controlados por el reloj (CCG: del inglés "Clock Controlled Genes"), que no están directamente implicados en la maquinaria del reloj, pero son capaces de inducir la expresión de

muchos genes diana. A este respecto nuestro propio grupo de investigación ha publicado que existen diferentes genes implicados en el metabolismo del tejido adiposo que muestran expresión circadiana⁵.

Este es el caso de *PPAR*, un factor de transcriptor nuclear que estimula la diferenciación de los adipocitos, o los valores circulantes de ciertas hormonas y citoquinas altamente relacionadas con el tejido adiposo, incluyendo la adiponectina, leptina, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Así, varios estudios han demostrado que algunos de estos factores regulados por *PPARs* han mostrado un patrón circadiano. Entre ellos, los genes de adipocinas como la adiponectina (*ADIPOQ*) que muestra un papel protector frente a las perturbaciones propias del Síndrome Metabólico y la leptina (*LEP*) que está estrechamente relacionada con el control de la ingesta^{38,39}. Otros genes que oscilan con un ritmo circadiano en cultivos de tejido adiposo, son los genes relacionados con el metabolismo del cortisol (*GR*, *11 β HSD1*, *11 β HSD2*, *STAR* y *5 α R*), implicados en la ingesta de alimentos y la acumulación central de grasa⁴⁰.

>> TÉCNICAS PARA LA EVALUACIÓN DEL RELOJ PERIFÉRICO EN EL TEJIDO ADIPOSO

El estudio de los ritmos circadianos en el tejido adiposo humano tiene varias limitaciones técnicas. La gran cantidad de grasa necesaria para evaluar diferentes puntos de muestreo a lo largo del día, junto con diversos motivos éticos hacen difícil evaluar los ritmos circadianos en el tejido adiposo en pacientes normopeso (IMC entre 20 y 25 kg/m²), por lo que la mayoría de los estudios se realizan en pacientes con obesidad mórbida (IMC \geq 40 kg/m²). Desde el punto de vista cronobiológico existen diferentes técnicas para estudiar el tejido adiposo (tabla I):

a) Técnicas *in vivo*

- Análisis de un solo tiempo de muestreo. Es la forma más sencilla de análisis y consiste en tomar una biopsia de tejido adiposo y posteriormente analizar la expresión génica. Nos permite analizar tanto grasa subcutánea

TABLA I. TÉCNICAS PARA DETERMINAR LA RITMICIDAD CIRCADIANA EN EL TEJIDO ADIPOSITO HUMANO*		
Métodos	Ventajas	Desventajas
a) Técnicas <i>in vivo</i>		
Análisis de un solo punto de muestreo	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de ambos tejidos adiposos, subcutáneo y visceral <i>in vivo</i> Proporciona datos preliminares útiles que vinculan la expresión de los genes reloj en una determinada región adiposa con el estado metabólico 	<ul style="list-style-type: none"> Difícil interpretación de cambios temporales en la expresión de los genes reloj
Análisis de biopsias seriadas en el tiempo	<ul style="list-style-type: none"> Análisis de ritmos <i>in vivo</i> Útil como marcador general de ritmos metabólicos en humanos 	<ul style="list-style-type: none"> Difícil comprobar si el reloj es independiente del NSQ Difícil determinar el patrón circadiano ya que el muestreo es en general limitado a dos o tres puntos de muestreo No se puede comparar la grasa subcutánea y visceral
b) Técnicas <i>in vitro</i>		
Adipocitos	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de ambos tejidos adiposos, subcutáneo y visceral Identificación de ritmos endógenos en el tejido adiposo 	<ul style="list-style-type: none"> No refleja el estado celular <i>in vivo</i>
Explantes de tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de ambos tejidos adiposos, subcutáneo y visceral Identificación de ritmos endógenos en el tejido adiposo 	<ul style="list-style-type: none"> Resolución temporal limitada porque la cantidad de tejido adiposo que se obtiene es limitada Dificultad para relacionar los resultados a la fisiología <i>in vivo</i>
c) Otras técnicas		
Imágenes de bioluminiscencia de cultivos celulares de tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de ambos tejidos adiposos, subcutáneo y visceral Identificación de ritmos endógenos en el tejido adiposo sin necesidad de muestrear a diferentes momentos del día Proporciona elevada resolución temporal con una pequeña cantidad de tejido adiposo 	<ul style="list-style-type: none"> Se necesitan células vivas Se puede hacer en un animal completo pero no en humanos

* Adaptada de Johnston JD⁵⁸.

como visceral pero presenta la desventaja de que no permite la interpretación de los cambios temporales en la expresión de los genes reloj.

- Análisis de biopsias seriadas en el tiempo. Existen varios estudios que utilizan esta técnica en biopsias de tejido adiposo subcutáneo para describir cambios temporales en la expresión génica. Sin embargo, estos estudios

no permiten estudiar si esta variabilidad circadiana se debe a la presencia de un reloj periférico en el tejido adiposo, o por el contrario son el resultado de efecto del NSQ. Además, es difícil determinar el patrón circadiano ya que el muestreo se limita a dos o tres puntos al día. Una tercera limitación es que con esta técnica no se pueden comparar diferentes localizaciones adiposas, ya que no es posible realizar biopsias de tejido visceral.

b) Técnicas *in vitro*

Estas técnicas son útiles, ya que si la ritmicidad persiste *in vitro*, puede indicar la presencia de un reloj periférico en el tejido adiposo, que funciona de manera independiente incluso fuera de la influencia del NSQ. Estos estudios se pueden realizar en:

- Adipocitos. La desventaja de este procedimiento es que no reflejan el estado *in vivo* de las células. Ya que las células se encuentran en el organismo formando parte de tejidos, y la estructura tisular es crucial en algunas variables fisiológicas.
- Explantes de tejido adiposo. Estos experimentos son de gran utilidad ya que por un lado facilitan el estudio de ambos depósitos adiposos, subcutáneo y visceral; contemplan las relaciones intercelulares; y además permiten la identificación de los ritmos endógenos fuera de la influencia del NSQ. En este sentido nuestro grupo de investigación mediante esta técnica ha demostrado las siguientes afirmaciones: 1) el tejido adiposo humano expresa genes reloj; 2) los genes reloj fluctúan durante 24 horas, incluso fuera de la influencia del NSQ; 3) la expresión de los genes reloj se relaciona con la expresión proteica; 4) los genes reloj pueden influir en la variabilidad circadiana de genes controlados por el reloj (CCG) y otros genes relacionados con el metabolismo del tejido adiposo. Sin embargo, esta técnica presenta ciertas desventajas (tabla I).

c) Otras técnicas

- Formación de imágenes de bioluminiscencia en cultivo celular. Esta técnica es útil para detectar interacciones proteína-proteína, para el seguimiento de las células *in vivo*, y para el seguimiento de la regulación transcripcional y post-transcripcional de genes específicos con una alta resolución temporal a partir de una pequeña cantidad de tejido.

>>> LOS HORARIOS EN EL TEJIDO ADIPOSO

El metabolismo energético y los sistemas circadianos han evolucionado juntos durante millones de años para optimizar la coordinación interna entre los múltiples procesos fisiológicos y molecu-

lares. El tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que presenta un comportamiento altamente rítmico⁴¹. Así, un adecuado orden temporal en el patrón diario de los genes de las diferentes citoquinas y las proteínas implicadas en el metabolismo del tejido adiposo podría tener consecuencias importantes, no sólo en la distribución de grasa corporal sino también en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha realizado un estudio en el que se proporciona una visión conjunta del orden interno temporal de los ritmos circadianos en el tejido adiposo humano (fig. 2)⁴². En este estudio se incluyen varios genes implicados en procesos metabólicos tales como la ingesta y el gasto energético, la resistencia a la insulina, la diferenciación de adipocitos, la dislipidemia y la distribución de grasa corporal, y se demuestra que el ritmo circadiano de los genes estudiados sigue un patrón fisiológico predecible, particularmente en la grasa subcutánea (fig. 3).

Como es bien sabido la alimentación está sujeta a regulación circadiana⁴¹. De hecho, la ingesta de alimentos es una de las principales funciones fisiológicas de los animales y debe ser dirigida por oscilaciones circadianas para que coincida con la disponibilidad de alimentos⁴³. En nuestro estudio, y tal y como era de esperar, la hormona leptina, conocida por ser un potente anorexígeno, mostró su acrofase o máxima expresión durante la noche (a las 02:00 horas) en el tejido adiposo, coincidiendo con trabajos realizados en el plasma humano y otros que demuestran que la leptina es capaz de comunicar el estado nutricional del organismo a los centros hipotalámicos que controlan el hambre y la saciedad, de manera dependiente del sistema circadiano^{44,45}. Así, el aumento nocturno de los valores de leptina indica su función como hormona implicada en la saciedad, favoreciendo el ayuno y el descanso nocturno.

La adiponectina, la proteína más abundante secretada por el tejido adiposo, está implicada en el metabolismo de la glucosa⁴⁶. Se le conoce como la molécula “quemagrasa”, ya que es capaz de redirigir los ácidos grasos hacia el músculo para su oxidación. La adiponectina (*ADIPOQ*) alcanza su máxima expresión durante la mañana (a las 10:00 horas), pudiendo estar implicada en la máxima retirada de ácidos grasos, y la mejora en la tolerancia a la glucosa propia de este horario³⁹.

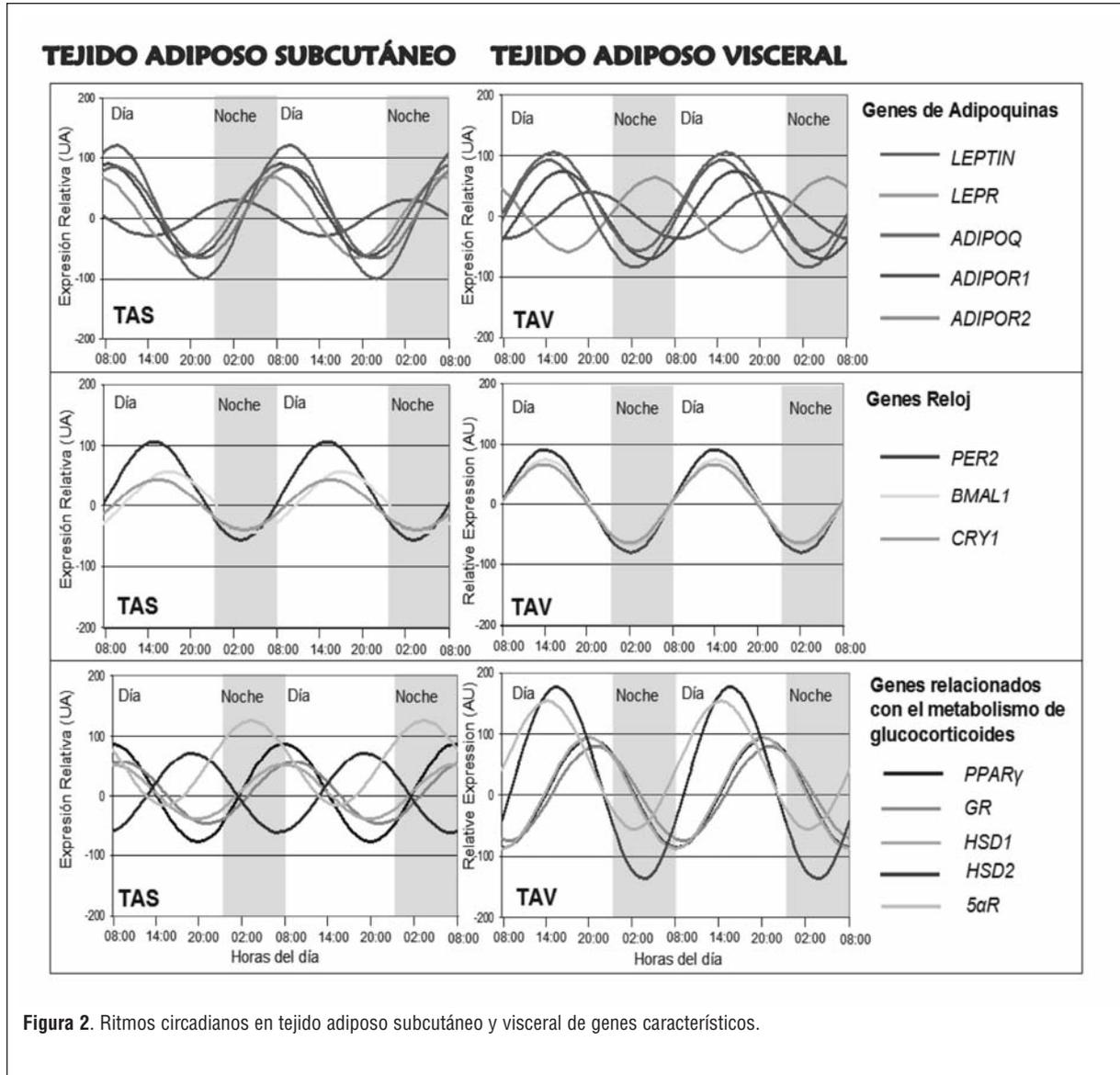


Figura 2. Ritmos circadianos en tejido adiposo subcutáneo y visceral de genes característicos.

Es importante resaltar que la adiponectina y la leptina oscilaron en antifase en el tejido adiposo humano, datos que fueron consistentes con otros estudios realizados en suero⁷. En este sentido también encontramos que el receptor de cortisol (*GR*), osciló de forma similar a la *ADIPOQ* pero concretamente la adiponectina alcanzó su acrofase 2 horas después de *GR*. Estos resultados coinciden con datos previos obtenidos en el plasma de hombres sanos, resaltando la existencia de interacciones entre las proteínas del tejido adiposo⁷.

El *PPARγ* también podría tener un patrón circadiano relacionado con la *ADIPOQ*. De hecho, la elevada expresión de *PPARγ* encontrada por la mañana (08:00 horas), al comienzo de la actividad

diaria y que coincide con resultados obtenidos en mamíferos nocturnos⁴⁷, podría influir en el aumento de la expresión de *ADIPOQ* y el aumento de la sensibilidad a la insulina durante este momento del día.

Otros genes estudiados fueron los genes relacionados con el metabolismo de los glucocorticoides, tales como la isoenzima 11 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (*HSD1*) y el propio receptor del cortisol (*GR*) que como se ha mencionado anteriormente mostraron su acrofase por la mañana (alrededor de 08:00 horas). En todas las especies se ha observado que la máxima expresión de los ritmos de los corticoides se produce justo antes o al inicio de la actividad⁴⁸. En el plasma, de

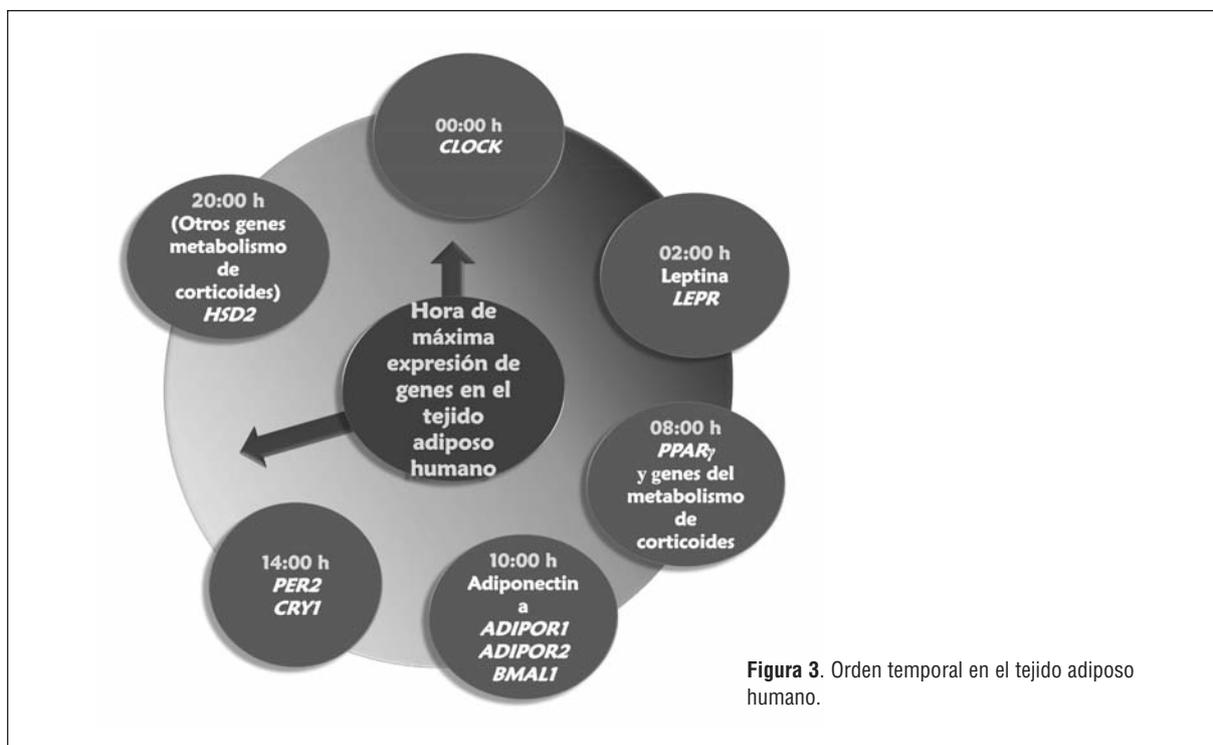


Figura 3. Orden temporal en el tejido adiposo humano.

manera similar al tejido adiposo, los glucocorticoides comienzan a subir a las cuatro o cinco horas antes de la hora de despertar, alcanzando un pico máximo cerca de la hora de vigilia⁴⁹. En el transcurso del día caen, alcanzando concentraciones bajas o indetectables de una o dos horas antes de la hora de acostarse. Además se sabe muy bien que los ritmos de los corticoides están normalmente bien sincronizados con los ciclos noche-día y sueño-vigilia.

La relación antifásica entre la leptina y los glucocorticoides es razonable teniendo en cuenta que ambas hormonas están estrechamente relacionadas entre sí⁵⁰ y que ejercen funciones opuestas en la regulación de la ingesta de alimentos. Mientras que la leptina presenta un papel anorexigénico, los glucocorticoides aumentan el apetito (función orexigénica). De hecho, en un trabajo previo realizado en plasma, los pulsos de leptina se correlacionaron de manera inversa con los de ACTH y el cortisol⁷.

>>NUTRIGENÉTICA Y CRONOBIOLOGÍA

El concepto de interacción entre genes y medio ambiente cada vez está más establecido en estudios de dieta, obesidad y factores de riesgo. En general se acepta que las variantes comunes en genes

candidatos para el metabolismo de los lípidos, la inflamación y la obesidad se asocian con valores plasmáticos alterados de biomarcadores clásicos y nuevos del síndrome metabólico.

En relación a los genes del sistema circadiano fue en 2008, cuando Sookian y cols. y Scott y cols.^{51,52}, publicaron por vez primera que las diferentes variantes del gen *CLOCK* se asociaban con la obesidad, especialmente con la obesidad abdominal⁵². Además, Scott y cols. (2008)⁵¹ confirmaron esta hipótesis al demostrar que la variante génica *CLOCK* podría desempeñar un papel en el desarrollo del síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Más tarde, nuestro propio grupo de investigación replicó estos datos en una población de América del Norte (GOLDN) y en una población Mediterránea del sudeste de España. En ambas poblaciones, cuatro de los cinco polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) estudiados en el gen *CLOCK* se relacionaron con la obesidad, la obesidad abdominal y una mayor ingesta de energía³⁰. Por otra parte, los portadores del alelo menor (A) del SNP rs4580704 mostraron un riesgo disminuido (31% menor) de desarrollar diabetes y de padecer hipertensión (46% menor) que los no portadores⁵³.

En el estudio realizado en la población mediterránea, la variación genética en el *CLOCK* rs1801260, también llamado *CLOCK* 3111 T>C, se asoció con un aumento de obesidad a y también afectó a la pérdida de peso. Los pacientes con la variante génica (C) demostraron una mayor resistencia a la pérdida de peso. La proporción de sujetos que duermen menos ≤ 6 horas al día, fue mayor entre los sujetos portadores de la variante menor de este polimorfismo que los no portadores (59% versus 41%). Es interesante la interacción observada entre las variantes del *CLOCK* y la composición en ácidos grasos de la dieta y de las membranas celulares. De hecho, se identificaron interacciones gen-dieta asociados al síndrome metabólico en el locus *CLOCK*. El efecto protector del alelo menor hacia la sensibilidad a la insulina sólo estaba presente cuando la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados presentes en el aceite de oliva fue elevada⁵⁴. Estos resultados sugieren que la fuente dietética y el contenido graso de las membranas celulares están implicados en las alteraciones del sistema circadiano y síndrome metabólico.

Otros polimorfismos del reloj circadiano

Otros polimorfismos de genes reloj asociados con obesidad y con la conducta alimentaria son los descritos en el gen *PERIOD 2* (*PER2*). Diversos estudios han demostrado los SNPS del *PER2* rs2304672C>G y rs4663302C>T se asociaron con trastornos psicológicos, en especial depresión estacional y trastorno bipolar. Esto nos llevó a estudiar si las conductas obesogénicas en pacientes con sobrepeso u obesidad se asociaban de igual manera con estas las variantes génicas de este gen reloj. Así, nuestros resultados mostraron que aquellos portadores del alelo menor del *PER2* presentan una mayor obesidad abdominal, y en particular aquellos portadores del alelo menor del rs2304672 mostraron comportamientos obesogénicos, con mayores tasas de abandono del tratamiento, de picoteo, de estrés por la dieta y tendían a comer más cuando estaban aburridos que los portadores del alelo mayor⁵⁵.

>>LOS NUEVOS CONCEPTOS DE EPIGENÉTICA

Las recientes investigaciones en epigenética demuestran que, en contra de lo pensado, el huma-

no no está predeterminado por su genoma. Si no que por el contrario nuestros hábitos de vida, es decir lo que comemos, cuánto dormimos, si hacemos ejercicio o incluso cómo usamos nuestra mente pueden cambiar nuestro epigenoma, y nuestro destino. Por otra parte, estos cambios no se restringen a nosotros mismos sino que son heredables, y pueden pasar a nuestros hijos, o incluso a los hijos de nuestros hijos. En otras palabras, la epigenética no cambia el ADN pero decide cuánto o si algunos genes se expresan o por el contrario permanecen “dormidos”.

La epigenética y los ritmos circadianos

La conexión entre la epigenética y la maquinaria del reloj surgió por primera vez con el estudio de Crosio y cols.⁵⁶ quienes demostraron que la remodelación de la cromatina estaba involucrada en la expresión de los genes reloj. Estos autores mostraron que un pulso de luz, cuando se aplica a los ratones durante la noche, induce a la fosforilación de histonas en el núcleo supraquiasmático lo que implica una inducción de la traducción del gen *PERIODO1* (*PER1*). Posteriormente, se ha indicado que las modificaciones de histonas en los promotores de genes controlados por el reloj ocurren de manera circadiana.

En este sentido, nuestro grupo de investigación⁵⁷ ha demostrado por primera vez que el estado de metilación de sitios CpG (Citosina próximo a Guanina) localizados en los genes del reloj (*CLOCK*, *BMAL1* y *PER2*) se asocia con el grado de obesidad, con las alteraciones propias del síndrome metabólico y con la pérdida de peso. Por ello, proponemos que el estado de metilación de los distintos sitios CpG en *CLOCK* y *PER2* podría ser utilizado como biomarcador de éxito de pérdida de peso.

>>CONCLUSIÓN

El sistema circadiano en los seres humanos podría ser interpretado como una orquesta fisiológica en la que no sólo el director de orquesta (el núcleo supraquiasmático) sino también los diferentes grupos de instrumentos (relojes periféricos) desempeñan un papel relevante. Una adecuada sincronización entre estos relojes es crucial en el resultado final. La diferencia entre un adecuado orden temporal y un estado circadiano poco saludable

(cronodisrupción) depende sólo de si los sonidos (picos) y silencios (valles) de cada uno de los relojes periféricos están organizados con precisión por el director de orquesta. En definitiva, la obesidad se podría entender como una orquesta desafinada en la que los diferentes componentes de esta orquesta están desincronizados.

>>VISIÓN DE FUTURO

La investigación sobre las complejas relaciones entre la obesidad y la cronodisrupción está empezando. Es por ello que todavía hay científicos y profesionales de la salud que son escépticos acerca de este nuevo campo. Sin embargo, los estudios realizados en modelos experimentales (animales “knock-out”); las evidencias epidemiológicas que demuestran el aumento de obesidad en trabajadores por turnos, en personas que duermen poco o en comedores nocturnos; y los estudios más recientes de nutrigenética y epigenética son con-

cluyentes en la importante relación existente entre obesidad y cronobiología.

En este sentido, creemos que, en breve, la cronobiología se utilizará en el tratamiento de la obesidad. Así se incluirán cuestionarios para el estudio del cronotipo, análisis de genotipado, y medición de los ritmos circadianos de diferentes variables fisiológicas implicadas en la obesidad, para conseguir una mejor eficacia de los tratamientos. Con la ayuda de la cronobiología se puede llegar a alcanzar una nueva visión de la obesidad teniendo en cuenta no sólo “cuáles” son los factores implicados en la obesidad, sino también “cuándo” son estos factores producidos.

Agradecimientos: Este estudio fue financiado por la Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara, el Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2011-24720), y la Fundación Séneca del Gobierno Regional de Murcia (15123/PI/10).

BIBLIOGRAFÍA

1. J D. Observation botanique. *Historire de L Academie Royale des Sciences* 1972: 35-6.
2. CS P. Circadian systems. The driving oscillation and its assay in *Drosophila pseudoobscura*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 1762-7.
3. JW O. On the diurnal variations in the temperature of the human body in health. *St George s Hosp Rep* 1866: 220-45.
4. J A. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects. New York: Raven Press ed.; 1979, 1-61 p.
5. Gomez-Santos C, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Hernandez-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, et al. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(8): 1481-5. Epub 2009/05/30.
6. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Current opinion in lipidology* 2009; 20(2): 127-34. Epub 2009/03/12.
7. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(6): 2838-43. Epub 2003/06/06.
8. Bozek K, Relogio A, Kielbasa SM, Heine M, Dame C, Kramer A, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS one* 2009; 4(3): e4882. Epub 2009/03/17.
9. Stephan FK, Zucker I. Rat drinking rhythms: central visual pathways and endocrine factors mediating responsiveness to environmental illumination. *Physiology & behavior* 1972; 8(2): 315-26. Epub 1972/02/01.
10. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain research* 1972; 42(1): 201-6. Epub 1972/07/13.
11. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *Journal of pineal research* 2009; 46(3): 245-7. Epub 2009/02/14.
12. Colas D, London J, Gharib A, Cespuglio R, Sarda N. Sleep-wake architecture in mouse models for Down syndrome. *Neurobiology of disease* 2004; 16(2): 291-9. Epub 2004/06/15.
13. Stewart LS, Persinger MA, Cortez MA, Snead OC, 3rd. Chronobiometry of behavioral activity in the Ts65Dn model of Down syndrome. *Behavior genetics* 2007; 37(2): 388-98. Epub 2006/12/06.
14. L DM, K M. The association between job related factors, short sleep and obesity. *Ind Health* 2009: 363-8.
15. Lundgren JD, Smith BM, Spresser C, Harkins P, Zolton L, Williams K. The relationship of night eating to oral health and obesity in community dental clinic patients. *General dentistry* 2010; 58(3): e134-9. Epub 2010/05/19.

16. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008; 159 Suppl 1: S59-66. Epub 2008/08/23.
17. JP C, JP D, C B, A T. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity* 2007; 253-61.
18. S T, L L, D A, T Y, E M. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004.
19. LQ Q, J L, Y W, J W, JY X, T K. The effects of nocturnal life on endocrine circadian pattern in healthy subjects. *Life Sci* 2003: 2467-75.
20. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308(5724): 1043-5. Epub 2005/04/23.
21. M G, JA M. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009; 20(22): 127-34.
22. JC D. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999; 96(2): 271-90.
23. C L, JP E, FR C, AS L, SM R. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 2001; 107(7): 855-67.
24. P P, E C. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris* 2011;105(4-6):170-82.
25. A B, F D, U S. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93(6): 929-37.
26. DM A, KM R, J B, FW T. Circadian disruption and metabolic disease: findings from animal models. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(5): 785-800.
27. T A, S S, M T. Characteristics of circadian gene expressions in mice white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *J Health Sci* 2005; 51: 21-32.
28. A L, WK K, B F, J J, M N, C Z, et al. Diurnal variation of the human adipose transcriptome and the link to metabolic disease. *BMC Med Genomics* 2009; 9(2): 7.
29. AA P, S Z, SA C, LK S, RL M, JM G. Circadian clocks are resounding in peripheral tissues. *PLoS Comput Biol* 2006; 2(3): e16.
30. K B, A R, SM K, M H, C D, A K, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PloS one* 2009; 4(3): e4882.
31. R D, AU V, L T, C C, SA B. The human circadian metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(7): 2625-9.
32. P G-A, JJ H-M, JA L, JA M, M G. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obesity* 2008; 32: 121-28.
33. P G-A, JA M, JA L, MD F, R G, O M-A, et al. Sexual dimorphism in clock genes expression in human adipose tissue. *Obes Surg* 2012; 22(1): 105-12.
34. MM Z, ML C-G, D G-N, PA A, LM G, A M, et al. Expression of clock genes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Chronobiol Int* 2012; 29(3): 252-60.
35. P G-A, JA M, A D-N, JA L, JM O, M. G. Resetting of circadian time of CLOCK in human adipose tissue by glucocorticoid signaling. *PLoS One* 2012.
36. Otway DT, S M, S B, J W, P T, DJ S, et al. Rhythmic diurnal gene expression in human adipose tissue from individuals who are lean, overweight, and type 2 diabetic. *Diabetes* 2011: 1577-81.
37. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, et al. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5631-6. Epub 2005/09/17.
38. Gomez Abellan P, Gomez Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martinez JA, et al. Site-specific circadian expression of leptin and its receptor in human adipose tissue. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*. 2011; 26(6): 1394-401. Epub 2012/03/14.
39. Gomez-Abellan P, Gomez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martinez JA, et al. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue. *Endocrinology* 2010; 151(1): 115-22. Epub 2009/11/06.
40. JJ H-M, C G-S, F M, J C, JA M, S Z, et al. Expression of cortisol metabolism-related genes shows circadian rhythmic patterns in human adipose tissue. *Int J Obes* 2009: 473-80.
41. M G, JA. M. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev* 2010: 967-78.
42. Garaulet M, Ordovas JM, Gomez-Abellan P, Martinez JA, Madrid JA. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. *Journal of cellular physiology* 2011; 226(8): 2075-80. Epub 2011/04/27.
43. Dietrich MO, Horvath TL. Feeding signals and brain circuitry. *The European journal of neuroscience* 2009; 30(9): 1688-96. Epub 2009/11/03.
44. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG, Kalra PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regulatory peptides* 2003; 111(1-3): 1-11. Epub 2003/03/01.

45. Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, Burggraaf J, Frolich M, Schoemaker RC, et al. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998; 83(5): 1706-12. Epub 1998/05/20.
46. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, de Heredia FP, Tebar FJ. Adiponectin, the controversial hormone. *Public health nutrition* 2007; 10(10A): 1145-50. Epub 2007/11/21.
47. Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126(4): 801-10. Epub 2006/08/23.
48. RE. P. Plasma corticosterone and Hydrocortisone levels in man. *J Clin Endocrinol Mertab* 1957: 1150-7.
49. Garcia-Prieto MD, Tebar FJ, Nicolas F, Larque E, Zamora S, Garaulet M. Cortisol secretary pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. *Clinical endocrinology* 2007; 66(2): 185-91. Epub 2007/01/17.
50. Henry BA, Clarke IJ. Adipose tissue hormones and the regulation of food intake. *Journal of neuroendocrinology* 2008; 20(6): 842-9. Epub 2008/07/08.
51. EM S, AM C, PJ G. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes* 2008: 658-62.
52. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueno A, Castano G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2008; 87(6): 1606-15. Epub 2008/06/11.
53. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, et al. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 90(6): 1466-75. Epub 2009/10/23.
54. M G, MD C, JA M. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based in Mediterranean Diet. *Int J Obes*.
55. A E, L K, ST S, J H, A R, A A, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms* 2009.
56. Bellet MM, Sassone-Corsi P. Mammalian circadian clock and metabolism - the epigenetic link. *Journal of cell science* 2010; 123(Pt 22): 3837-48. Epub 2010/11/05.
57. Milagro FI, Gomez-Abellan P, Campion J, Martinez JA, Ordovas JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA Methylation: Association with Obesity and Metabolic Syndrome Characteristics and Monounsaturated Fat Intake. *Chronobiology international* 2012; 29(9): 1180-94. Epub 2012/09/26.
58. Johnston JD. Adipose circadian rhythms: translating cellular and animal studies to human physiology. *Molecular and cellular endocrinology* 2012; 349(1): 45-50. Epub 2011/06/15.

[r e v i s i ó n]

Complicaciones de la nutrición parenteral domiciliaria

Cristina Cuerda, Irene Bretón y Pilar García Peris

Unidad de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Palabras clave

nutrición parenteral domiciliaria, complicaciones, infección asociada al catéter, trombosis venosa, hepatopatía, enfermedad metabólica ósea

>> RESUMEN

La nutrición parenteral domiciliaria es un tratamiento nutricional indicado en enfermos con fallo intestinal. Desde su inicio a finales de la década de los 60 en Estados Unidos, ha permitido la supervivencia a largo plazo de este tipo de pacientes y su traslado a domicilio con la consiguiente mejoría en la calidad de vida y un ahorro para los sistemas de salud.

La nutrición parenteral domiciliaria es hoy en día una técnica segura, eficaz y eficiente cuyo desarrollo ha ido ligado al propio desarrollo de la nutrición parenteral (en cuanto a catéteres, fórmulas) y a la experiencia de los profesionales en la prevención y tratamiento de sus complicaciones.

Las complicaciones de la nutrición parenteral domiciliaria pueden dividirse en dos grupos: relacionadas y no relacionadas con el catéter. Entre las primeras destacan las infecciones asociadas al catéter que son las complicaciones más frecuentes en estos enfermos. También se incluye en este grupo la obstrucción del catéter y la trombosis venosa. Dentro de las complicaciones no relacionadas con el catéter destacan la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral y la enfermedad metabólica ósea.

A lo largo de este artículo repasaremos los aspectos más relevantes de estas complicaciones en relación a su diagnóstico, prevención y tratamiento.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 1-10

DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5005

Key words

home-based parenteral nutrition, complications, catheter-associated infection, venous thrombosis, liver disease, bone metabolic disease

>> ABSTRACT

Home-based parenteral nutrition is a nutritional therapy indicated in patients with intestinal failure. Since its beginnings at the end of the 1960's in the USA, it has provided long-term survival to these patients and allowed moving them to their homes with the subsequent improvement in their quality of life and savings for the health care systems.

Nowadays, home-based parenteral nutrition is a safe, effective and efficient technique which development has been linked to the development of parenteral nutrition itself (regarding catheters and formulations) and to the experience of health professionals in the prevention and treatment of its complications.

Correspondencia

Cristina Cuerda.
Email: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

The complications of home-based parenteral nutrition may be categorized in two groups: catheter-related and not catheter-related. Among the first ones, catheter-related infections are the most common complications in these patients. Also included in this group are catheter obstruction and venous thrombosis. Among not catheter-related complications, liver disease associated to parenteral nutrition and bone metabolic diseases stand out.

Throughout this article we will review the most salient issues of these complications in relation to their diagnosis, prevention, and treatment.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 1-10

DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5005

>>INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) se inició en Estados Unidos a finales de los años 60¹. En la década de los 70 su uso estuvo restringido a los grandes centros hospitalarios de Estados Unidos y Europa, extendiéndose su utilización a otros centros y países, entre ellos España, a partir de la década de los 80.

La NPD conlleva una mejoría de la calidad de vida del paciente y supone un ahorro para el sistema sanitario, al disminuir las estancias hospitalarias².

La prevalencia de utilización de la NPD no es bien conocida pues requiere de la existencia de registros de pacientes, no disponibles en la mayoría de los países.

En España, gracias al registro NADYA (Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria) existen datos de esta actividad desde el año 94, siendo la última prevalencia publicada en el año 2010 de 3,15 pacientes/millón³. En una reciente encuesta realizada en el año 2010 por el grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Fallo Intestinal Crónico de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (HAN-CIF- ESPEN group), la prevalencia fue muy variable entre los países europeos, siendo la menor la española y la mayor la de Dinamarca con 66 pacientes/millón. En esta encuesta también se incluyeron datos de países no europeos como Australia y Nueva Zelanda con prevalencias de 6,7 y 7,2 pacientes/millón, respectivamente⁴.

En Estados Unidos se desconoce la cifra actual de pacientes, si bien entre los años 1989 y 1992 la prevalencia estimada fue de 120 pacientes/millón⁵.

La NPD está indicada en los pacientes que presentan un fallo intestinal crónico, siempre y cuando las condiciones del enfermo permitan su traslado al domicilio⁶.

En las últimas décadas en algunos países se ha extendido mucho la utilización de la NPD en los pacientes oncológicos que presentan fallo intestinal por obstrucción intestinal. Ello conlleva que en la actualidad el cáncer figure a la cabeza de los diagnósticos principales en los pacientes con NPD tanto en las series europeas como en los Estados Unidos^{7,8}. Respecto al motivo de indicación de la NPD, la causa más frecuente tanto en niños como en adultos, es el síndrome de intestino corto.

La NPD puede considerarse como un tratamiento “salvavidas” en los pacientes que presentan un fallo intestinal. En base a los datos actuales de seguridad y eficacia se considera como el tratamiento primario del fallo intestinal crónico.

La NPD permite la supervivencia de los pacientes a largo plazo, 75% a los 5 años y 70% a los 10 años en pacientes con patología benigna^{8,9}. Además es un método seguro pues sólo el 10% de las muertes de pacientes adultos con NPD son debidas a las complicaciones de este tratamiento⁹.

La experiencia ha permitido su utilización satisfactoria en mujeres embarazadas¹⁰ y hay publicados casos de supervivencia con NPD de 30 años.

>>COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

La experiencia acumulada a lo largo de cuatro décadas de historia de la NPD ha permitido optimizar este tratamiento. En la actualidad existen distintas guías clínicas que han contribuido a estandarizar la práctica de este tratamiento, aumentando su eficacia y disminuyendo sus complicaciones^{6,11-15}.

La NPD se asocia a las mismas complicaciones de la nutrición parenteral, si bien dado que este tratamiento suele utilizarse por un tiempo prolon-

gado tienen un mayor interés las complicaciones relacionadas con el catéter (infecciosas, tromboticas) y las metabólicas (hepatopatía y enfermedad metabólica ósea), que serán de las que hablemos en este artículo. En los centros con gran experiencia de pacientes, la tasa de hospitalización por complicaciones asociadas a este tratamiento es escasa (alrededor de 1 episodio/paciente/año)⁸.

>>COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL CATÉTER

Los catéteres recomendados para los pacientes con NPD son los de larga duración, entre los que se incluyen los catéteres tunelizados (Hickman, Broviac, Groshong) y los reservorios subcutáneos (fig. 1)^{6,12}. Estos catéteres tienen la ventaja de que se anclan en el tejido subcutáneo impidiendo su salida accidental, al tiempo que disminuyen el riesgo de infección respecto a los catéteres de corta duración (no tunelizados), y son fáciles de manipular por el propio paciente.

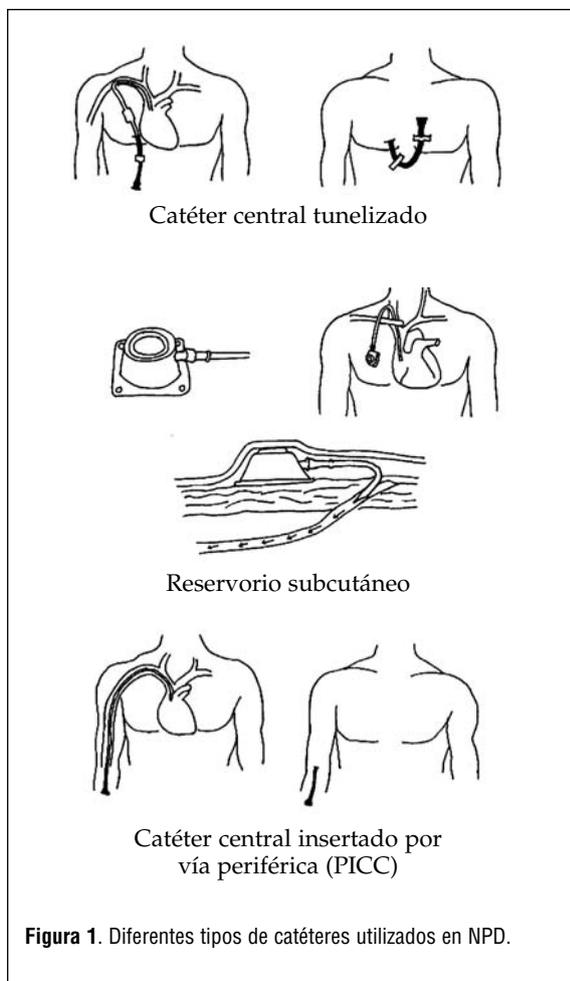


Figura 1. Diferentes tipos de catéteres utilizados en NPD.

Los catéteres tunelizados se fabrican preferentemente con silicona o poliuretano, tienen un manguito de Dacron por el que se anclan al tejido subcutáneo creando un bloqueo biológico-bacteriológico.

Los reservorios son dispositivos en los que el catéter está unido a una cámara (de acero inoxidable, titanio o plástico duro) provista de una membrana de látex que permite realizar hasta 2.000 punciones.

Son preferibles las vías de acceso venoso superiores (yugulares y subclavias), siendo la vena yugular derecha la que se asocia a un menor riesgo de complicaciones debido a su trayecto recto hacia la aurícula derecha.

Además, en pacientes con NPD de duración corta o intermedia se pueden utilizar los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) (fig. 1)¹². Están fabricados con silicona o poliuretano. La vía de acceso suele ser la vena basílica o cefálica en la fosa antecubital, o la vena basílica, cefálica o braquial en el brazo. El cuidado de estos catéteres es más difícil para el paciente pues suele inhabilitarse una de las manos.

Para disminuir las complicaciones durante la colocación del catéter se recomienda utilizar una técnica aséptica guiada por ultrasonografía o radioscopia, así como elegir el catéter de menor diámetro y con menor número de luces posibles (preferiblemente de una sola luz), siendo la localización óptima de la punta del catéter la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha^{6,12}.

Respecto a los cuidados de los catéteres, se recomienda utilizar clorhexidina al 2% como desinfectante de piel y conexiones, lavar el interior de los catéteres con suero fisiológico después de su uso. No existe acuerdo actualmente sobre la necesidad de utilizar heparina en el sellado de los catéteres en uso. Se recomienda utilizar filtros de partículas para disminuir el riesgo de embolismo pulmonar por precipitados de la nutrición parenteral^{6,12,16}.

Complicaciones infecciosas

Son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con NPD. En las series más amplias la incidencia es de 0,32-0,37 casos/catéter/año, ó 1-2 episodios/1.000 días de catéter¹⁷. La frecuencia es

TABLA I. TIPOS DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER

- **Infección del orificio de salida del catéter:** eritema o induración en los 2 cm del orificio de salida del catéter, en ausencia de bacteriemia concomitante y de purulencia
- **Infección del túnel:** dolor, eritema, o induración a más de 2 cm del orificio de salida del catéter a lo largo del túnel subcutáneo del catéter tunelizado, en ausencia de bacteriemia concomitante
- **Infección del bolsillo del reservorio:** purulencia en el bolsillo subcutáneo del reservorio con o sin salida espontánea del contenido a la piel o necrosis de la piel, en ausencia de bacteriemia concomitante
- **Bacteriemia/fungemia asociada al catéter:** bacteriemia o fungemia en un paciente con un catéter intravascular con al menos un cultivo positivo de sangre obtenido de vena periférica, manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos y/o hipotensión), y ninguna otra causa aparente de bacteriemia salvo el catéter. Una de las siguientes debería estar presente: un cultivo positivo semicuantitativo (> 15 UFC/segmento de catéter) o cualitativo (> 10³ UFC/segmento de catéter) en el que el mismo organismo (especie y antibiograma) se aísla del segmento del catéter y de la sangre periférica; cultivos simultáneos cuantitativos de sangre con > 5:1 ratio CVC *versus* sangre periférica; diferencia en el tiempo de positividad de los cultivos de CVC *versus* sangre periférica de > 2 horas

mayor en las series pediátricas y disminuye con la experiencia de los pacientes a lo largo de los años. Los tipos de IAC de acuerdo con las definiciones del CDC se resumen en la tabla I¹⁶.

Respecto al tipo de infección, predomina la sepsis en más del 80% de los casos, seguida de la infección del orificio de salida (15%), y del túnel (5%)⁶.

Debido a la utilización de catéteres tunelizados o reservorios subcutáneos la vía de contaminación extraluminal es rara, siendo por tanto a través de las conexiones (vía intraluminal) la forma de contaminación más frecuente¹⁸.

Los microorganismos más frecuentemente involucrados son: Gram positivos (75%), principalmente Staph. coagulasa negativo, Gram negativos (10-15%), hongos (5-10%), polimicrobianas (5%)⁶.

El factor más importante en la prevención es el entrenamiento adecuado de los pacientes¹¹.

Respecto al manejo de las infecciones se debe intentar salvar el catéter, lo cual se consigue en el 80% de los casos¹⁹. En la figura 2 se describe el algoritmo de tratamiento de las infecciones del catéter en NPD. La elección del antimicrobiano y la duración del tratamiento se adaptarán al tipo de microorganismo de acuerdo con las guías de práctica clínica²⁰. Es importante recordar que la infusión de los antibióticos debe hacerse a través del catéter, siendo de hecho la técnica de "antibiotic lock" muy utilizada en estos pacientes. Los criterios que obligan a la retirada del catéter se resumen en la tabla II.

En pacientes con sepsis recurrentes se están empleando diferentes soluciones para el sellado de los catéteres (etanol, taurolidina) con buenos resultados en algunas series de pacientes^{21,22}.

Complicaciones mecánicas

Dentro de las complicaciones mecánicas en los pacientes con NPD destacan la obstrucción del catéter y la trombosis venosa.

La obstrucción del catéter se manifiesta por dificultad en la extracción y/o infusión a través del catéter. Puede ser total o parcial y presentarse de forma asintomática o sintomática. Su incidencia es de 0,071 casos/catéter/año²³ y son más frecuentes en los PICCs²⁴. La mayoría de los casos se deben a obstrucción por trombo, si bien también puede deberse a precipitados lipídicos, de calcio-fósforo, o por drogas infundidas a través del catéter⁶.

Las complicaciones tromboticas del catéter deben entenderse como un proceso dinámico que puede abarcar desde la vaina de fibrina que acompaña a los catéteres cuyo significado patológico es incierto, hasta la trombosis intraluminal del catéter, la trombosis mural o la trombosis de la vena en la que se aloja el catéter (fig. 3)²⁵.

La principal estrategia de prevención es el lavado del catéter con suero fisiológico después de cada uso. Se debe evitar utilizar el catéter para la extracción de sangre o infusión de soluciones distintas de la NP. Es recomendable utilizar bombas de infusión. Respecto a la solución óptima para el

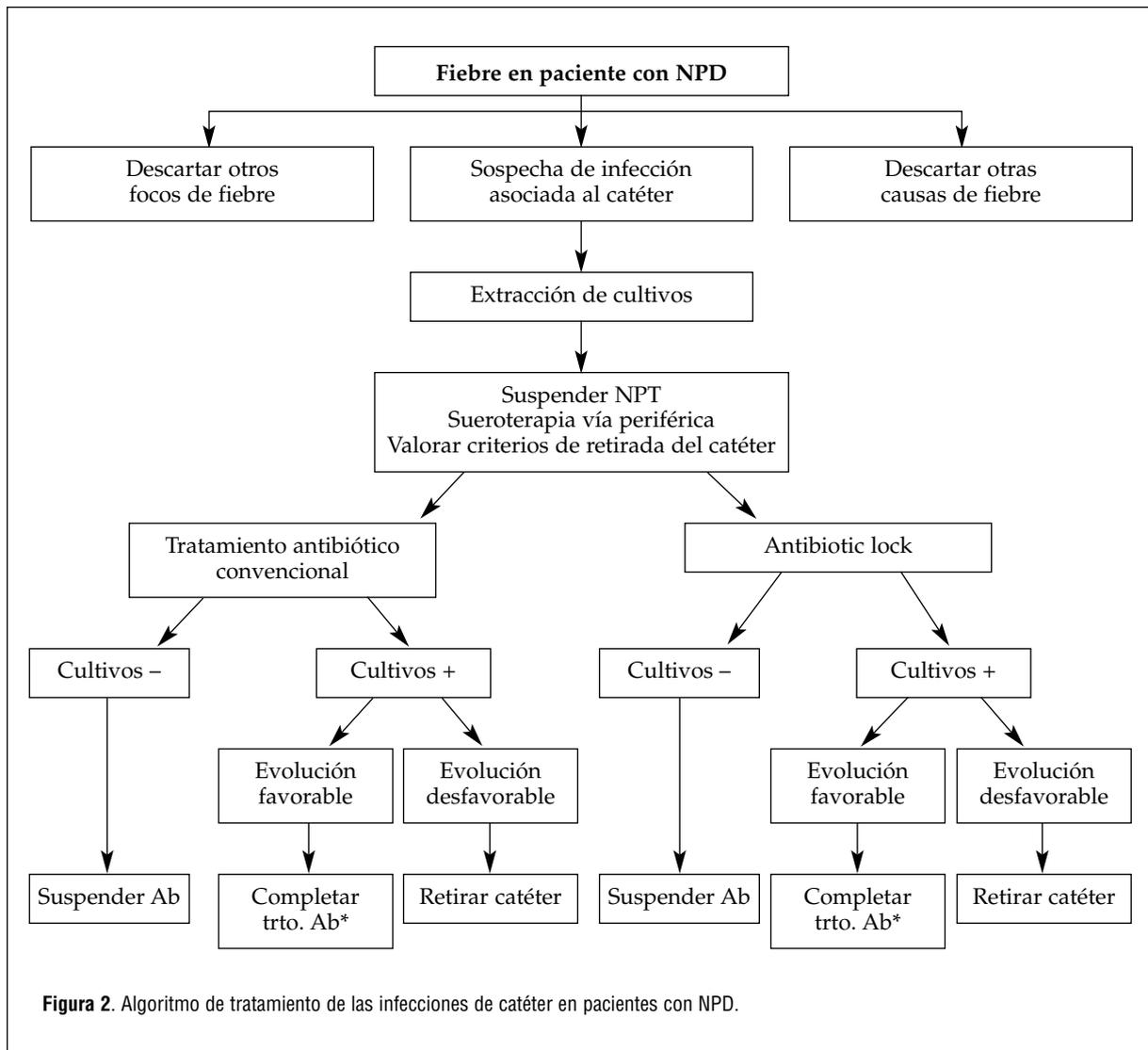
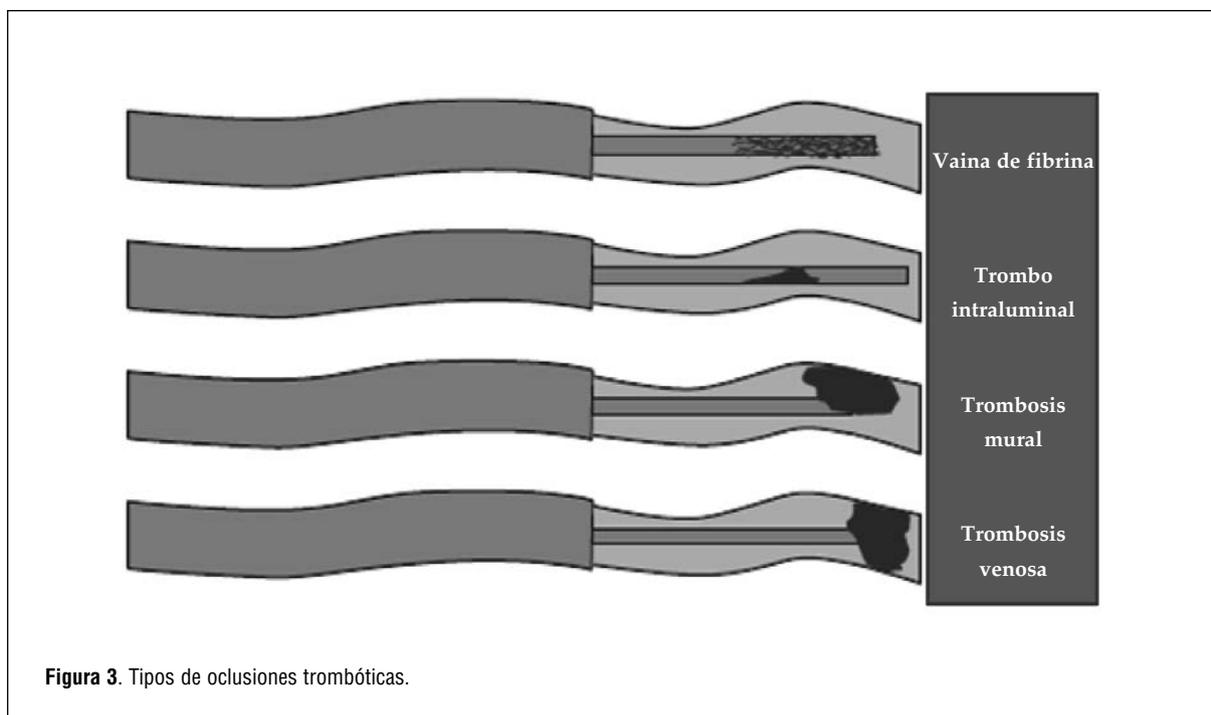


TABLA II. CRITERIOS DE RETIRADA DEL CATÉTER EN PACIENTES CON NPD
<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia de fiebre o bacteriemia 48-72 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico • Presencia de metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis) o tromboflebitis séptica • Sepsis complicada con shock séptico, fracaso renal agudo, distress respiratorio • Infecciones causadas por hongos o microorganismos difícilmente tratables con antibióticos (<i>S aureus</i>, <i>Pseudomonas spp</i>) o polimicrobianas • Infección del túnel

sellado del catéter no existe un acuerdo generalizado debido a la falta de evidencia científica. En la mayoría de los casos puede utilizarse de forma segura suero salino como solución de lavado/sellado del catéter, si bien se recomienda utilizar heparina cuando lo indique el fabricante, en dispositivos implantables y *open-ended* catéteres y en catéteres que no se encuentran en uso¹².

En cuanto al tratamiento de la obstrucción dependerá de la etiología de la misma. Generalmente se emplean fibrinolíticos (en el caso de trombosis del catéter), etanol 70% (para los precipitados lipídicos), ácido clorhídrico 0,1 N (precipitados Ca/P), OHNa 0,1 N y bicarbonato Na (precipitados por drogas). En ocasiones se pueden emplear técnicas de radiología intervencionista⁶.



Los fibrinolíticos son fármacos seguros y eficaces en adultos y niños a las dosis de 5000 UI/2 ml de urokinasa y alteplasa 2 mg/2 ml²⁵.

La trombosis venosa tiene una incidencia de 0,027 casos/catéter/año^{26,27}. Puede ser parcial o total y presentarse de forma sintomática o asintomática, ésta última con una frecuencia desconocida. Puede aparecer de forma precoz (en las primeras semanas tras la colocación del catéter) o diferida (como suele ocurrir en los pacientes con NPD)²⁴. Es más frecuente en los accesos venosos femorales. En pacientes con NPD las trombosis venosas suelen producir agotamiento de los accesos vasculares, lo que determinará la viabilidad de este tratamiento a largo plazo. Es muy importante en su prevención la elección del catéter con menor calibre, la colocación con técnicas ecográficas o radiológica que disminuyan el daño de la pared vascular y la correcta localización de la punta del catéter¹². Entre los factores de riesgo de trombosis se encuentran la infección del catéter, la existencia de trombosis previas, el cáncer, la inmovilización y la diátesis trombótica²⁸. El diagnóstico de sospecha será clínico por aparición de edema local, dolor y circulación colateral. La determinación del dímero-D no se recomienda como método de screening en las trombosis venosas profundas de extremidades superiores por su baja especificidad (14%). La ultrasonografía doppler es

TABLA III. CRITERIOS DE RETIRADA DEL CATÉTER, UTILIZACIÓN DE TROMBOLÍTICOS Y FILTRO DE VENA CAVA SUPERIOR EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADA AL CATÉTER

Criterios de retirada del catéter:

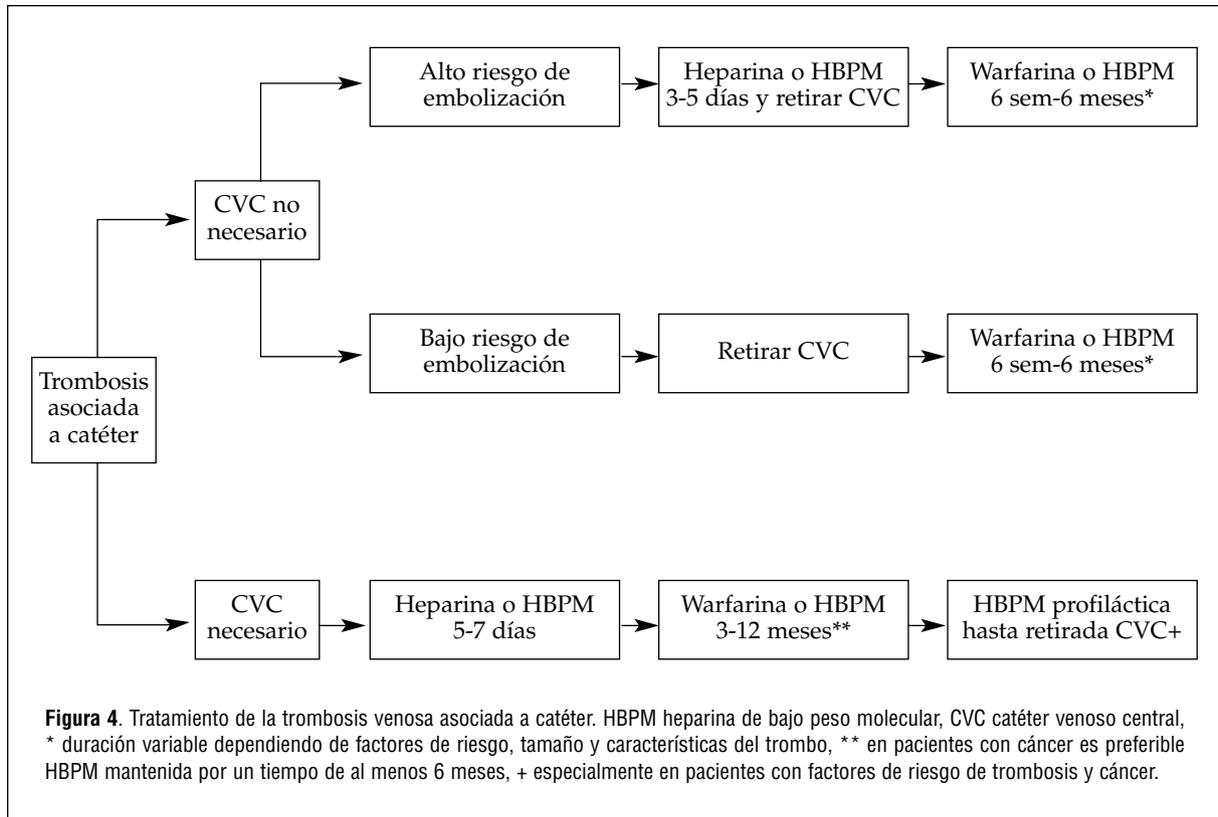
- obstrucción o infección asociada
- catéteres no necesarios
- contraindicación de anticoagulación
- mala evolución de la trombosis venosa a pesar de la anticoagulación

Criterios de utilización de fibrinolíticos:

- trombosis masiva y sintomática
- trombo reciente
- bajo riesgo de sangrado

Criterios de colocación de filtro en vena cava superior:

- contraindicación para anticoagulación
- progresión del trombo a pesar de anticoagulación
- TEP sintomático a pesar de anticoagulación



el método de screening de elección, pues no es invasivo y tiene una sensibilidad del 97% y especificidad del 96%. La venografía es considerada el método *gold standard*, si bien se trata de una técnica invasiva. También puede utilizarse la angiografía con TAC/RMN con buenos resultados en estos casos²⁹.

Las complicaciones de la trombosis venosa incluyen la infección (tromboflebitis infecciosa), el tromboembolismo pulmonar que puede cursar de forma sintomática en el 5-14% y asintomática hasta en el 15-36% de las TV de miembros superiores. El síndrome postflebítico es una complicación poco frecuente en los miembros superiores (5% casos)²⁵.

En pacientes con episodios previos de trombosis venosa o de alto riesgo trombotico pueden emplearse anticoagulantes orales o heparina de bajo peso molecular para disminuir el riesgo de nuevas trombosis¹². En cuanto al tratamiento de la trombosis venosa, generalmente consiste en anticoagulación (fig. 4)²⁸. En la tabla III se resumen los criterios de retirada del catéter, utilización de trombolíticos y de utilización de filtro de vena cava superior²⁸.

Hepatopatía asociada a NPD

La hepatopatía es una complicación frecuente en los pacientes con NPD. Las formas leves tienen una frecuencia de 0,42 casos/paciente/año⁶. Las formas graves tienen una frecuencia de 0,024 casos/paciente/año, siendo más frecuentes en los niños. Estas últimas son responsables del 15-22% de las muertes de los pacientes con NPD.

Las formas clínicas de presentación varían desde la esteatosis, la colestasis hasta la cirrosis y el fallo hepático.

La etiología de las alteraciones hepáticas durante la NPD es multifactorial^{11,30}. En ella influyen factores derivados de la nutrición parenteral como el exceso de nutrientes (glucosa > 8-12 g/kg/d, lípidos > 1 g/kg/d, fitosteroles, aminoácidos y manganeso), el déficit de algunos nutrientes (colina, taurina, cisteína, ácidos grasos esenciales), o el modo de infusión de la fórmula (la infusión cíclica disminuye el riesgo de alteraciones hepáticas). Otros factores están relacionados con el paciente dependiendo de su patología de base, estado inflamatorio, longitud intestinal, edad, reposo digestivo (que favorece el sobrecreci-

miento bacteriano y el estasis biliar). Otros factores importantes son las sepsis recurrentes, la prematuridad, la utilización de fármacos hepatotóxicos, etc.

En las series más modernas se observa una disminución de las formas graves de la enfermedad, probablemente debido a la mayor experiencia de los equipos de soporte.

La estrategia más importante es la prevención que obliga a realizar un ajuste calórico de los requerimientos de los pacientes, con un aporte mixto de glucosa y lípidos dentro los límites previamente indicados. La utilización de soluciones lipídicas de origen vegetal puede producir un aporte excesivo de ácidos grasos $\omega 6$ que son precursores de moléculas proinflamatorias, al tiempo que suponen un acúmulo de fitosteroles que pueden colaborar a la aparición de colestasis³¹. Es muy importante también estimular la alimentación oral para favorecer el flujo biliar y disminuir el sobrecrecimiento bacteriano. La infusión cíclica de la fórmula también disminuye el daño hepático. Asimismo es importante disminuir las infecciones del catéter, pues empeoran la progresión de la enfermedad hepática.

Respecto al tratamiento de la hepatopatía una vez instaurada se han producido algunos avances en los últimos años³⁰. Es importante tratar el sobrecrecimiento bacteriano. Existen algunos estudios con la adición de colina o taurina en la fórmula de nutrición parenteral. También se ha empleado el ácido ursodeoxicólico y la colecistokina.

El mayor avance en el tratamiento de estos enfermos se ha producido con la utilización de soluciones lipídicas de $\omega 3$ como única fuente de grasa en la nutrición parenteral a dosis de 1 g/kg/día^{32,33}. Recientemente se ha publicado una revisión de los estudios realizados hasta el momento (seis series de casos y dos estudios de cohortes) con un total de 40 pacientes pediátricos en la que se concluye que las emulsiones de aceites de pescado revierten la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral y previenen y tratan la deficiencia de ácidos grasos esenciales³⁴. Más recientemente se ha publicado también un caso clínico de reversión de la hepatopatía en un adulto con este tratamiento³⁵.

La capacidad de las emulsiones de aceite de pescado para prevenir la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral está actualmente bajo investigación en un ensayo clínico (NCT00512629). El mecanismo de actuación no se conoce bien aunque

probablemente se deba al efecto antiinflamatorio, la ausencia de fitosteroles y el mayor contenido en α -tocoferol, respecto a las soluciones ricas en $\omega 6$.

Por el momento la utilización exclusiva de este tipo de grasa en la NPD se está empleando en protocolos de uso compasivo.

En los casos de mala evolución estos pacientes deberían derivarse a Unidades específicas para valorar el trasplante hepático o hepatointestinal.

Enfermedad metabólica ósea

La enfermedad metabólica ósea es una complicación frecuente en los pacientes con NPD (0,05 casos/paciente/año)^{36,37}. Su forma de presentación es variable desde osteomalacia, osteoporosis o aumento del riesgo de fracturas⁶.

La etiología es multifactorial e incluye factores de predisposición individual (edad, sexo, menopausia, uso de alcohol, tabaco), factores relacionados con la enfermedad de base (malabsorción, uso de esteroides, aumento de citocinas inflamatorias), y factores relacionados con la nutrición parenteral (hipercalcemia en relación con la infusión, toxicidad por aluminio, deficiencia y/o toxicidad por vitamina D, déficit o toxicidad de micronutrientes)¹¹.

En la prevención de esta complicación es importante un aporte adecuado de micronutrientes que intervienen en la formación del hueso (Ca, P, Mg, vitamina D...), deberemos evitar la contaminación por aluminio de los componentes de la nutrición parenteral (niveles < 25 μ g/l), recomendar realizar ejercicio físico de forma regular, evitando los tóxicos (tabaco...)³⁶. Además se debe realizar una monitorización adecuada de estos micronutrientes y de la densidad mineral ósea durante el tratamiento³⁸.

El tratamiento de estas alteraciones se realizará aportando suplementos de Ca y vitamina D o de otros micronutrientes en caso de deficiencia. De forma individual se valorará la necesidad de utilizar fármacos antiresortivos (bifosfonatos, estrógenos, moduladores selectivos de estrógenos, calcitonina) y PTH³⁶.

>>VISIÓN PERSONAL

La NPD es una técnica de soporte nutricional segura y eficaz en los pacientes con fallo intestinal

crónico. Su utilización requiere un adecuado entrenamiento de los pacientes y cuidadores, lo que disminuirá las complicaciones, evitando así hospitalizaciones y contribuirá a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a ahorrar recursos al sistema sanitario.

Las principales complicaciones de la NPD son las infecciones asociadas al catéter que se relacionan estrechamente con los cuidados del mismo. Las complicaciones trombóticas tienen gran importancia pues comprometen los accesos venosos que son vitales en estos pacientes para la administración de la NPD. La hepatopatía asociada a la NPD es una complicación frecuente sobre todo en los niños y puede conducir a fallo hepático con necesidad de trasplante aislado o combinado. En los últimos años se han obtenido algunos avances en su tratamiento utilizando emulsiones lipídicas con aceites de pescado, si bien su utilidad a largo plazo está todavía en investigación. La enfermedad metabólica ósea es otra de las complicaciones de la NPD a largo plazo, que puede conducir a osteoporosis y fracturas. Su etiología es multifactorial y todavía desconocemos muchos aspectos relacionados con su tratamiento y prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shills ME, Wright WL, Turnbull A, et al. Long term parenteral nutrition through external arteriovenous shunt. *N Engl J Med* 1970; 283: 341-4.
2. Marshall JK, Gadowsky SL, Childs A, et al. Economic analysis of home vs hospital-based parenteral nutrition in Ontario, Canada. *JPEN* 2005; 29: 266-9.
3. Wanden Berghe C, Gómez Candela C, Chicharro L, et al. Registro del año 2010 de NPD en España: Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2011; 26 (6): 1277-82.
4. Baxter JP, Gillanders L, Angstmann K, et al. Home parenteral nutrition: An international benchmarking exercise. *e-SPEN Journal* 2012; 7: e211-4.
5. Howard L, Ament M, Fleming R, et al. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 1995; 109: 355-65.
6. Grupo NADYA. Guía de práctica clínica de nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2009; 2(1): 1-36.
7. Van Gossum A, Bakker H, Bozzetti F, et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. *Clin Nutr* 1999; 18(3): 135-40.
8. Howard L. Home parenteral nutrition: survival, cost, and quality of life. *Gastroenterology* 2006; 130: S52-S59.
9. Lloyd DAJ, Vega R, Bassett P, et al. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1231-40.
10. Campo M, Albiñana S, García-Burguillo A, et al. Pregnancy in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19: 455-7.
11. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-79.
12. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28: 365-77.
13. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, et al. AuSPEN clinical practice guideline for home parenteral nutrition patients in Australia and New Zealand. *Nutrition* 2008; 24: 998-1012.
14. August D, Teitelbaum D, Albina J, et al. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2002; 26: 1SA-137SA.
15. National Collaborating Center for Acute Care. Nutrition support in adults: oral nutrition, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London 2006 (citado 28 septiembre 2012). Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG32>
16. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e162-93.
17. Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997; 1: 1-59.
18. Cuerda C, Parón L. Complicaciones infecciosas de la nutrición parenteral domiciliaria. *El Farmacéutico Hospitalares* 2006; 176: 30-9.
19. Cuerda C, Bretón I, Bonada A, et al. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Rev Clin Esp* 2005; 205(8): 386-91.

20. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
21. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: a meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 318-29.
22. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, et al. Taurolidone lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: A heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr* 2010; 29: 464-8.
23. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterol* 2003; 124: 1651-61.
24. Moureau N, Poole S, Murdock MA, Gray SM, Semba CP. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1009-16.
25. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009; 374: 159-69.
26. Duerksen DR. Central venous thrombosis in patients receiving long-term parenteral nutrition. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 32-8.
27. Kucher N. Clinical practice. Deep vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364: 861-9.
28. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 684-92.
29. Puiggròs C, Cuerda C, Virgili N, et al. Catheter occlusion and venous thrombosis prevention and incidence in adult home parenteral nutrition (HPN) programme patients. *Nutr Hosp* 2012; 27: 256-61.
30. Martínez-Faedo C, Laborda González L, Virgili Casas N, Gómez Enterría P, grupo de trabajo NADYA-SENPE. Home-Based Parenteral Nutrition (HBPN)-associated hepatobiliary complications. *Nutr Hosp* 2011; 26: 579-88.
31. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition* 2008; 24: 1145-52.
32. de Meijer VE, Gura KM, Le HD, et al. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: The Boston experience. *JPEN* 2009; 33: 541-7.
33. Puder M, Valim C, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250: 395-402.
34. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Arch Surg* 2010; 145: 547-51.
35. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. *JPEN* 2012, in press.
36. Gómez P, Laborda L, Martínez C, et al. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007; 22: 351-7.
37. Martínez C, Virgili N, Cuerda C, et al. Transversal study on the prevalence of Metabolic Bone Disease (MBD) and Home Parenteral Nutrition (HPN) in Spain: data from NADYA group. *Nutr Hosp* 2010; 25: 920-4.
38. Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult intestinal failure patients. *Gastroenterol* 2006; 130: S43-S51.

[r e v i s i ó n]

Errores innatos del metabolismo en el adulto: valoración nutricional y tratamiento dietético

Guillermo Cárdenas, Hego Seguro, Cleofé Pérez-Portabella y Rosa Burgos

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

Palabras clave

Errores Innatos del Metabolismo, déficit enzimático

>> RESUMEN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son un grupo de enfermedades genéticas muy numerosas y complejas, con un elevado grado de heterogeneidad genética y, en consecuencia, clínica y bioquímica. Los EIM son trastornos genéticos caracterizados por la disfunción de una proteína involucrada en el metabolismo celular, lo que provoca una alteración en el funcionamiento fisiológico de la célula. Dependiendo de la función de la proteína y de cuál sea la vía metabólica afectada, puede producirse una toxicidad por acúmulo del sustrato no metabolizado, o por la aparición de sustancias producidas por el metabolismo de dicho sustrato a través de vías alternativas, o bien fenómenos derivados del déficit del producto final de la vía metabólica.

En los pacientes adultos, podemos encontrar dos situaciones clínicas: pacientes con EIM diagnosticados en la edad pediátrica que alcanzan la edad adulta, o formas de inicio tardío diagnosticadas ya en la edad adulta, a menudo formas atípicas.

El tratamiento nutricional es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de muchos EIM, en ocasiones el único eficaz. En el paciente adulto, una vez alcanzada la talla final, el tratamiento tendrá como objetivo cubrir los requerimientos nutricionales del paciente y evitar descompensaciones. Dentro del tratamiento nutricional de los EIM tiene especial relevancia el uso de suplementos nutricionales específicos que ayudarán a cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes afectados de EIM, en muchas ocasiones difíciles de conseguir con alimentos convencionales. El uso de algunas vitaminas que actúan como cofactores enzimáticos también adquiere especial relevancia en algunos de los EIM del adulto.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 11-25

DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5006

Key words

inborn metabolic errors, enzymatic deficiency

>> ABSTRACT

EIM are a group of genetic diseases too numerous and complex, with a high degree of genetic heterogeneity and, consequently, clinical and biochemical. The IEM are genetic disorders characterized by a dysfunction of a protein involved in cell metabolism, causing an alteration in the physiological functioning of the cell. Depending on the protein function and the metabolic pathway which is affected, toxicity may occur because of accumulation of unmetabolized substrate, or the development of substances produced by the metabolism of the substrate through alternative pathways, or deficit of the final product of the metabolic pathway.

El tratamiento nutricional es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de muchos EIM, en ocasiones el único eficaz. En el paciente adulto, una vez alcanzada la talla final, el tratamiento tendrá como objetivo cubrir los requerimientos nutricionales del paciente y evitar descompensaciones. Dentro del tratamiento nutricional de los EIM tiene especial relevancia el uso de suplementos nutricionales específicos que ayudarán a cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes afectados de EIM, en muchas ocasiones difíciles de conseguir con alimentos convencionales. El uso de algunas vitaminas que actúan como cofactores enzimáticos también adquiere especial relevancia en algunos de los EIM del adulto.

Correspondencia

Guillermo Cárdenas Lagranja.
Email: gcardena@vhebron.net

In adult patients, we can find two clinical situations: patients with IEM diagnosed in children reaching adulthood, or late-onset forms diagnosed in adulthood and often atypical.

Nutritional therapy is one of the mainstays of treatment of many IEM, sometimes the only effective. In the adult patient, after reaching final height, the treatment will aim to meet the nutritional requirements of the patient and avoid decompensation. Within the nutritional management of EIM is especially relevant the use of specific nutritional supplements that will help meet the nutritional requirements of patients with IEM, often difficult to achieve with conventional foods. The use of some vitamins that acts as enzyme cofactors also especially relevant in some of the adult EIM.

Nutr Clin Med 2013; VII (1): 11-25

DOI: 10.7400/NCM.2013.07.1.5006

>>CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Los EIM son trastornos genéticos caracterizados por disfunción de una proteína involucrada en el metabolismo celular¹, lo que provoca una alteración en el funcionamiento fisiológico de la célula. Dependiendo de la función de la proteína y de cuál sea la vía metabólica afectada, puede producirse una toxicidad por acúmulo del sustrato no metabolizado, o por la aparición de sustancias producidas por el metabolismo de dicho sustrato a través de vías alternativas, o bien fenómenos derivados del déficit del producto final de la vía metabólica.

La mayoría de los EIM se incluyen dentro de las denominadas Enfermedades Raras o Minoritarias (prevalencia inferior a 1:2000 recién nacidos, RN)². Sin embargo, existen más de 500 EIM descritos, por lo que tomados en su conjunto la prevalencia es mucho mayor (> 1:1.000 RN)³. La mayoría de los estudios de prevalencia de los EIM proceden de países desarrollados en los que está bien implementado el cribado neonatal ampliado, o bien en estudios focalizados en poblaciones de riesgo. Ello, unido a una amplia variabilidad geográfica de algunos EIM hace que sea muy difícil conocer las cifras de prevalencia a nivel mundial.

Abreviaturas: EIM (Errores Innatos del Metabolismo), RN (recién nacido), PKU (fenilcetonuria), Phe (fenilalanina), CBS (cistationina β-sintetasa), OTC (ornitina-transcarbamilasa), MSUD (enfermedad de la orina de jarabe de arce), VLCAD (deshidrogenasa de cadena muy larga), LCAD (deshidrogenasa de cadena larga), MCAD (deshidrogenasa de cadena media), MCT (triglicéridos de cadena media), AGE (ácidos grasos esenciales), BCAA (aminoácidos de cadena ramificada).

Los EIM son un grupo de enfermedades genéticas muy numeroso y complejo, con un elevado grado de heterogeneidad genética y, en consecuencia, clínica y bioquímica. Los primeros síntomas de los EIM con frecuencia se presentan en la edad pediátrica, pero determinadas formas de algunos EIM pueden aparecer en la adolescencia o en la edad adulta, a menudo como enfermedades neurológicas complejas. El término “Errores Innatos del Metabolismo de inicio en la edad adulta” se ha incorporado muy recientemente a la comunidad científica⁴. Y, dado que las formas de inicio tardío a menudo son infradiagnosticadas, se desconoce la prevalencia exacta.

>>FISIOPATOLOGÍA DE LOS EIM

Desde el punto de vista fisiopatológico, los EIM pueden dividirse en los siguientes tres grupos diagnósticos⁵ (tabla I):

Grupo 1: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas: este grupo incluye EIM en los que se produce una intoxicación progresiva por acúmulo de metabolitos tóxicos sintetizados antes del bloqueo metabólico.

Grupo 2: Enfermedades por déficit energético: este grupo incluye EIM con síntomas debidos al menos en parte a la deficiencia en la producción de energía o en su utilización por el hígado, miocardio, músculo, cerebro u otros tejidos (hipoglucemia, hepatomegalia, hipotonía, miopatía, fallo de medro, muerte súbita en la infancia...). El defecto puede ser mitocondrial (los más severos) o citoplásmico.

Grupo 3: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas: en este grupo se halla involucrada la síntesis o el cata-

TABLA I. CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LOS EIM

<p>Grupo 1. Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas (Diagnóstico relativamente sencillo determinando metabolitos en plasma o en orina.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoacidopatías <ul style="list-style-type: none"> – Fenilcetonuria – Tirosinemia – Enfermedad de la orina de jarabe de arce – Homocistinuria • Acidurias orgánicas • Trastornos del ciclo de la urea • Intolerancia a azúcares <ul style="list-style-type: none"> – Galactosemia – Fructosemia
<p>Grupo 2. Enfermedades por déficit energético (El diagnóstico es complejo y a menudo requiere test funcionales o análisis enzimáticos que precisan biopsias y cultivos celulares.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogenosis • Acidemias lácticas congénitas • Trastornos de la beta-oxidación • Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial
<p>Grupo 3. Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades lisosomales y peroxisomales <ul style="list-style-type: none"> – Mucopolisacaridosis – Esfingolipidosis (Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis) • Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular <ul style="list-style-type: none"> – Déficit de alfa-1-antitripsina – Síndrome de Fanconi – Fibrosis quística del páncreas – Hemocromatosis

Tomado de Martín Sánchez, Bol Pediatr 2007.

bolismo de moléculas complejas en organelas celulares (lisosomas, peroxisomas), o en el transporte de moléculas entre dichas organelas. Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de procesos intercurrentes y no relacionados con la ingesta dietética.

>>RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE NUTRICIÓN Y EIM

La interrelación fisiopatológica entre nutrición y EIM viene demostrada por la enorme importancia que tiene la nutrición en manejo terapéutico actual de los pacientes con EIM⁶.

Por un lado, el tratamiento nutricional es una de las principales armas terapéuticas de las que se dispone para tratar numerosos EIM, bien a través de la exclusión dietética, la suplementación, o la utilización de algunos nutrientes a do-

sis farmacológicas (ej., algunas vitaminas) Pero por otro lado, es sabido que algunos principios inmediatos son capaces de regular la expresión génica de algunos genes, con lo que su modulación tendría un papel más allá que el simple papel nutricional.

Durante toda la edad pediátrica, además, el abordaje nutricional tendrá un papel fundamental en el desarrollo integral del paciente afecto de EIM, incluyendo tanto el mantenimiento de un adecuado desarrollo ponderoestatural como psicomotor. Para poder garantizar estos objetivos se requerirá a menudo la confección de dietas personalizadas adecuadas a las necesidades del niño.

En la edad adulta, y una vez alcanzada ya la talla final, el tratamiento nutricional tendrá como objetivo prevenir o retrasar las complicaciones asociadas a la enfermedad, y garantizar la cobertura

de las necesidades nutricionales tanto energéticas como proteicas, incluyendo tanto macro como micronutrientes esenciales.

>>EIM EN ADULTOS

En los pacientes adultos podemos encontrar dos escenarios clínicos:

Pacientes con EIM diagnosticados en la edad pediátrica que alcanzan la edad adulta: Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de los EIM y de sus complicaciones han supuesto una mejoría en la evolución de los pacientes afectos. Además, el desarrollo en las últimas décadas de las Unidades de Enfermedades Metabólicas, enormemente pluridisciplinarias, ha mejorado notablemente el pronóstico de muchos EIM que han visto incrementada su expectativa vital y que en la actualidad alcanzan la edad adulta. Los pacientes metabólicos adultos emergen con necesidades propias de su edad pero marcadas por su problema de salud: consejo reproductor, gestación, aspectos socio-laborales, seguimiento por especialistas de adultos con escasa experiencia en EIM, necesidad de adquirir más protagonismo en el control de su enfermedad hasta entonces responsabilidad de los padres, etc. Por ello, en la actualidad se hace imprescindible la organización de las Unidades de Enfermedades Metabólicas del Adulto, en las que se impliquen y formen parte activa los diferentes profesionales implicados en el control de las EIM y que puedan hacer un transfer adecuado entre la Unidad Pediátrica y la del paciente adulto.

Pacientes con EIM de inicio en la infancia pero diagnóstico en la edad adulta: En este grupo se incluyen pacientes con metabolopatías que no ponen en peligro la vida, que han podido quedar sin diagnosticar en la edad pediátrica y que suelen cursar con anomalías biológicas menos pronunciadas. Generalmente se presentan manifestaciones neurológicas¹ (encefalopatías/coma, trastornos del movimiento, leucodistrofias, polineuropatías, epilepsia, paraparesia espástica o ataxia) o psiquiátricas.

>>VALORACIÓN DIETÉTICA Y DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS EIM DEL ADULTO

La valoración nutricional del paciente con un EIM irá dirigida a detectar trastornos en el estado nu-

tricional, ya sea por un aporte deficitario de nutrientes (frecuente) o por aporte nutricional excesivo de otros.

La valoración nutricional incluye:

- Una revisión de la historia clínica completa
- Valoración antropométrica
- Valoración dietética: cálculo de ingestas alimentarias.
- Estudio analítico: valoración de proteínas viscerales, estudio inmunológico.
- Posibilidad de incluir el estudio de la composición corporal mediante datos antropométricos (técnicas poco costosas) o mediante métodos más sofisticados y caros basados en principios físicos y químicos (impedancia bioeléctrica, DEXA, etc.).

En la tabla II se muestran los parámetros de valoración nutricional y seguimiento en el paciente adulto afecto de EIM.

La evaluación bioquímica del estado nutricional (tabla II) permite detectar alteraciones nutricionales de tipo subclínico, permitiendo detectar cambios adaptativos antes de que aparezcan síntomas clínicos. La disponibilidad de biomarcadores de déficits o excesos nutricionales cada vez más precisos y específicos, hace de la valoración bioquímica un componente esencial del estudio del estado nutricional. Por otro lado, la malnutrición afecta a determinadas funciones del sistema inmunitario, por lo tanto, una valoración de éste será otro parámetro importante en la valoración del estado nutricional⁷.

El estudio de la composición corporal se suele realizar mediante parámetros antropométricos. Se basan en medidas físicas de longitud y peso que valoran el tamaño y las proporciones del organismo y que se pueden comparar o bien con unos valores de referencia o con medidas anteriores tomadas de la persona. El problema con los valores de referencia es que no siempre están hechos con poblaciones que representan al individuo que vamos a valorar. No siempre dispondremos de valores previos de nuestros pacientes, y en ese sentido será muy importante registrar los datos en la historia clínica de los pacientes para que haya constancia de

TABLA II. PARÁMETROS DE VALORACIÓN NUTRICIONAL Y SEGUIMIENTO EN EL PACIENTE ADULTO AFECTO DE EIM

Antropometría	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, talla, Índice de masa corporal, % peso habitual, pliegues subcutáneos, perímetro braquial
Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> • Compartimento proteico: prealbúmina, albúmina, proteína fijadora del retinol • Vitaminas liposolubles: A,D,E,K • Oligoelementos: hierro, selenio, zinc • Niveles de ácidos grasos cadena larga • Metabolitos específicos de EIM: niveles de aa plasmáticos, ácidos orgánicos • Función renal y hepática
Nutrición y dietética	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración dietética completa: ingesta habitual, gustos y aversiones, intolerancias alimentarias o alergias, etc. • Cálculo de requerimientos energéticos, proteicos y de otros micro y macronutrientes • Presencia de sintomatología que pueda interferir la ingesta: náuseas, vómitos • Elaboración de dietas individualizadas ajustando aporte de prot y AGE (en dietas con restricción proteica y de grasas respectivamente)

los mismos y nos sirvan para valorar posibles cambios a lo largo del tiempo. Precisaremos únicamente una balanza, una cinta métrica, un tallímetro y un caliper o calibrador de pliegues cutáneos.

Para conocer la ingesta de nutrientes deberemos recoger información sobre la ingesta alimentaria para posteriormente, mediante un programa informático, calcular exactamente la cantidad de macro y micronutrientes está ingiriendo cada individuo. Esta información la obtendremos mediante una entrevista dietética completa en la que usaremos varias herramientas muy útiles: registro dietético (de uno o varios días), recordatorio de 24 h y cuestionarios de frecuencia de consumo alimentario. El objetivo de estos cuestionarios es conocer la ingesta habitual de cada persona para poder valorar si se cubren las necesidades energéticas, proteicas, de vitaminas y minerales específicas en cada caso.

>>OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LOS EIM DEL ADULTO

Son muchos los avances recientes en el tratamiento de las enfermedades metabólicas congénitas. A pesar de estos avances, el tratamiento dietético en forma de suplementación, exclusión o restricción de un alimento o grupo de alimentos, sigue siendo la base del tratamiento en muchos pacientes. La prescripción y seguimiento por parte de estos pa-

cientes de estas dietas pueden afectar al aporte cualitativo o cuantitativo de energía, hidratos de carbono, de lípidos, de proteínas, de vitaminas o de minerales y provocar situaciones carenciales o desequilibrios nutricionales, por lo que es indispensable asegurar un adecuado equilibrio dietético en todos los casos.

Mantener un balance energético positivo resulta básico en los pacientes afectados de una enfermedad metabólica congénita ya que ello permitirá la incorporación de lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono a los procesos de síntesis. Por su parte, un balance energético negativo conduce a una situación de catabolismo, con la utilización de las reservas endógenas de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, con la consiguiente liberación al torrente sanguíneo de metabolitos potencialmente tóxicos.

A la hora de diseñar una dieta en un paciente afecto de un EIM debemos tener en cuenta las normas y consejos generales para cada tipo de metabolopatía y luego adaptarla a cada individuo. La dieta debe ser individualizada para cada paciente teniendo en cuenta las necesidades de cada individuo, sus peculiaridades, y las restricciones propias de los EIM que presentan; y por supuesto, deberían basarse en los gustos del paciente en la medida de lo posible.

En la práctica clínica diaria son frecuentes los problemas para lograr que el enfermo ingiera la can-

tividad de calorías que necesita. Se podrán usar módulos energéticos y módulos proteicos o de lípidos específicos en caso necesario si con alimentación convencional no logramos cubrir las necesidades de estos pacientes. En la tabla III se muestran consejos dietéticos para enriquecer la dieta.

>>EIM DE LOS AMINOÁCIDOS EN EL ADULTO

Fenilcetonuria (PKU)

La PKU es uno de los EIM que más se han beneficiado de los programas de cribado neonatal, tanto por su frecuencia (1:18.000 RN en España) como por el hecho de que el diagnóstico y el tratamiento precoces son de crucial importancia para dismi-

nuir la toxicidad neurológica que domina la clínica de la enfermedad no tratada, con resultados excelentes.

Definición y fisiopatología

La PKU es un EIM causado por mutaciones en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa, que codifica el paso de fenilalanina (Phe) a tirosina. El acúmulo de fenilalanina, junto al déficit de tirosina en el sistema nervioso central y las alteraciones del estrés oxidativo, son los causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁸. Se han descrito numerosas mutaciones, que se diferencian en la actividad enzimática residual y, por tanto, en la severidad de la enfermedad y la tolerancia dietética a la Phe. La forma más grave, o PKU clásica,

TABLA III. CONSEJO DIETÉTICO PARA ENRIQUECER LA DIETA

Sopas, cremas y purés	<ul style="list-style-type: none"> • Añadir picatostes de pan especial frito • Aceite de oliva • Nata líquida vegetal, mantequilla o margarina • Queso especial bajo en proteínas • Grasa ibérica tostada • Patata deshidratada
Verduras, hortalizas y tubérculos	<ul style="list-style-type: none"> • Rehogarlas y saltearlas con aceite de oliva • Añadir salsa bechamel (con harina especial y sucedáneo de leche) • Rebozarlas con harina o pan especial rallado y freírlas • Añadir aceite de oliva después de cocinarlas • Gratinarlas con salsa bechamel especial y añadir el queso especial rallado
Pasta	<ul style="list-style-type: none"> • Salsas enriquecidas con nata líquida vegetal • Queso especial • Grasa ibérica tostada • Aceite de oliva o mantequilla
Arroz	<ul style="list-style-type: none"> • Añadir sofrito de verduras • Grasa ibérica tostada
Frutas	<ul style="list-style-type: none"> • Bañar con chocolate especial fundido • Añadir azúcar, sirope o miel • Freírlas con aceite de oliva • Hacer batidos de fruta con sucedáneos de leche y sirope de sabores • Mermeladas
Salsas	<ul style="list-style-type: none"> • Salsa de aguacate • Salsa bechamel • Salsa de tomate frito • Salsa de pimienta

sica, presenta una actividad enzimática prácticamente indetectable, se presenta con niveles de Phe muy elevados en el momento del diagnóstico, y precisa una dieta muy restrictiva en Phe. Existen formas moderadas y leves, con actividades enzimáticas de aproximadamente un 10%, lo que condiciona niveles menos elevados de Phe al diagnóstico y tolerancia dietética mayor⁹. La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en la PKU clásica no diagnosticada ni tratada vienen dominadas por el retraso mental y motor severo, epilepsia, microcefalia, hiperactividad, eccema y un olor corporal especial producido por el ácido fenilpirúvico. Los pacientes con PKU clásica tratada precozmente presentan una muy buena evolución, con un coeficiente intelectual dentro de los límites de la normalidad, aunque con algunas manifestaciones neurológicas y neuropsicológicas menores. El control metabólico, especialmente durante los primeros años de vida, es imprescindible para prevenir la afectación de las funciones cognitivas.

Tratamiento nutricional

Se ha producido durante la última década un importante incremento de las posibilidades terapéuticas en la PKU. No obstante, el tratamiento clásico, basado en los trabajos de Bickel¹⁰ en la década de los 50, ya proponía la restricción de la fenilalanina de la dieta.

El tratamiento de la PKU es para toda la vida y se basa en la reducción del aporte de alimentos que contienen Phe combinado con la administración de fórmulas especiales libres de Phe, pero que contienen los demás aminoácidos y micronutrientes¹¹⁻¹² con el objetivo de conseguir mantener unas concentraciones plasmáticas de Phe inferiores a 360 $\mu\text{mol/l}$ en la infancia y a 600 $\mu\text{mol/l}$ en el adulto. Resulta esencial asegurar una ingesta proteica adecuada con suplementos proteicos libres de Phe y proteínas naturales de los alimentos. Existen en el mercado una serie de preparados alimentarios bajos en proteínas (pan, pasta, harinas, galletas, sustitutos del huevo, etc.) que proporcionarán variedad y energía a la dieta, aunque no están financiados por el Sistema nacional de Salud ni por los Sistemas Autonómicos.

El manejo dietético es complejo, pero el pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con el grado de control bioquímico, clínico y dietético¹³. La hipótesis mantenida durante la década de los 70-80 de que era posible una relajación en cuanto al seguimiento de la dieta en niños a partir de 7-8 años, cuando el SNC ya no se afectaba por altas concentraciones de Phe, se fue abandonando en los años 90¹⁴. Se demostró entonces que la interrupción de una dieta estricta conducía a una disminución del coeficiente intelectual junto con la aparición de problemas de carácter y comportamiento, trastornos del sueño, temblores y complicaciones neurológicas en los casos más graves¹⁵⁻¹⁶.

La Phe que administramos con la dieta se calculará mediante cantidades específicas de alimentos con un contenido proteico moderado como son los cereales, las patatas y las verduras. Mediante un sistema de intercambios podremos variar los alimentos de la dieta con la seguridad que aportamos la misma cantidad de Phe. En la tabla IV se muestra un cuadro de grupo de alimentos y su recomendación de consumo en la PKU. En el Reino Unido se utilizan intercambios de 50 mg de Phe (alimentos que se pueden intercambiar aportando 50 mg de Phe) y otros los utilizan de 15 mg de Phe. Otra alternativa sería calcular todo el aporte diario de Phe que se administra con la dieta. Existen modelos de dieta por menús, o tipo semáforo (verde: alimentos permitidos; naranja: consumo moderado bajo supervisión de su dietista-nutricionista; rojo: alimentos prohibidos). Cada sistema tiene beneficios pero también limitaciones. No existen estudios que comparen la efectividad de las diferentes estrategias nutricionales.

En algunas mutaciones que dan lugar a la PKU se está utilizando con éxito el tratamiento con tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor no enzimático que actúa como donador de electrones para la fenilalanina hidroxilasa. En pacientes que presentan mutaciones que responden al cofactor, el tratamiento con BH4 aumenta la tolerancia a la Phe y permite liberalizar la dieta¹⁷.

En la fenilcetonuria las descompensaciones se manifiestan al presentarse una elevación del aminoácido fenilalanina en plasma, tras un ayuno prolongado, por presencia de vómitos, rechazo a la ingesta o debido a un aumento de las necesidades calóricas. En estos casos las medidas a adoptar son:

TABLA IV. GRUPOS DE ALIMENTOS Y RECOMENDACIÓN DE CONSUMO EN LA PKU (FENILCETONURIA)

Alimentos no permitidos (alto contenido en fenilalanina)	Alimentos con moderado contenido en fenilalanina (tomar con precaución y en cantidades controladas y pesadas) <i>Bajo consejo de su dietista-nutricionista</i>	Alimentos que contienen pequeñas cantidades de fenilalanina (tomar cantidades normales, nunca en exceso)
<p>Carne: de todo tipo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne)</p> <p>Pescados: de todo tipo (frescos, congelados o enlatados) incluidos los mariscos</p> <p>Huevos: de todo tipo</p> <p>Quesos: todos</p> <p>Frutos secos</p> <p>Pan, harinas, bizcochos y galletas normales</p> <p>Soja: todos los productos hechos con soja</p> <p>Aspartamo: edulcorante artificial que contiene fenilalanina (en la composición de alimentos y bebidas que lo contienen aparece: "edulcorante artificial", "aspartamo" o "edulcorante artificial E951")</p> <p>Chicles y caramelos que en su composición aparezca: "contiene una fuente de fenilalanina"</p>	<p>Lácteos: leche, crema de leche, nata</p> <p>Verduras, tubérculos y legumbres*: patata, batata, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, guisantes, garbanzos, lentejas, maíz (en mazorca o dulce en lata)</p> <p>Cereales y arroz</p> <p>Frutas**: aguacate, plátano, maracuyá</p>	<p>Verduras, tubérculos y legumbre: todas excepto*</p> <p>Frutas: la mayoría excepto** (no fruta seca)</p> <p>Cereales: maizena, tapioca</p> <p>Grasas: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites</p> <p>Bebidas: agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de fruta, de té, bebidas de cola, café negro y zumos de frutas</p> <p>Muchas variedades Light de refrescos contienen aspartamo</p> <p>Miscelánea: azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, curry en polvo, hierbas y especias, bicarbonato, levadura en polvo, algodón de azúcar, caramelos de cristal (vigilar que no contenga ninguna fuente de fenilalanina)</p>

- Reducir la ingesta de proteínas naturales, recalculando la fenilalanina ingerida.
- Proporcionar el aporte energético necesario para reducir los efectos del ayuno y evitar el catabolismo.
- Aportar la ingesta normal de aminoácidos, sin fenilalanina, para promover la síntesis proteica.
- Monitorizar las concentraciones de fenilalanina plasmática para determinar el momento de reintroducción de proteínas naturales, haciéndolo de acuerdo con las necesidades y la tolerancia individual.

Homocistinuria

Definición y fisiopatología

La homocistinuria clásica es un EIM debido a mutaciones en el gen que codifica para la cistationina β-sintasa (CBS), responsable de la transulfu-

ración de la homocisteína (procedente del metabolismo de la metionina), para poder ser catabolizada y eliminada por orina en forma de cisteína. El déficit provocará un acúmulo de homocisteína, responsable de las principales manifestaciones clínicas. Las diferentes mutaciones son responsables de formas más o menos severas, con mayor o menor actividad residual de la CBS y con respuesta variable al tratamiento con piridoxina.

Manifestaciones Clínicas

Se trata de una enfermedad multisistémica, de inicio lento y curso progresivo, que puede pasar desapercibida y diagnosticarse en el período de lactancia o incluso con 1-2 años de edad por fallo de medro o retraso psicomotor. Algunas comunidades autónomas en España han incorporado al programa de cribado neonatal la detección de metionina en recién nacidos, lo que permite el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento.

En la tabla V se resumen las principales manifestaciones clínicas que se pueden presentar en la homocistinuria¹⁸.

TABLA V. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HOMOCISTINURIA POR DÉFICIT DE CBS		
Órganos	Más frecuentes	Menos frecuentes
Sistema nervioso central	Retraso mental Síntomas psiquiátricos	Convulsiones Signos extrapiramidales
Ojos	Ectopia lentis Miopía Glaucoma	Cataratas Atrofia óptica
Esqueleto	Osteoporosis Escoliosis Vértabras bicóncavas Aspecto marfanoide Aracnodactilia	Genu valgum Pies cavos Pectus excavatum Pectus carinatum
Vascular	Oclusiones Tromboembolismo	Flujo malar Livedo reticularis

Tratamiento nutricional

El tratamiento nutricional de la homocistinuria incluye diferentes estrategias:

Incrementar la actividad enzimática residual

- Utilización de piridoxina o vitamina B6. La actividad enzimática de la CBS depende de la piridoxina, por lo que el tratamiento con dosis farmacológicas de piridoxina (700 mg/día en adultos, acompañado de 5-10 mg de ácido fólico) puede incrementar la actividad enzimática residual. Hay pacientes no respondedores, dependiendo del genotipo de la enfermedad. En España, una de las mutaciones más frecuentes es no respondedora a la piridoxina, no obstante, se aconseja mantener el tratamiento ya que puede disminuir los episodios de tromboembolismo.
- Suplementar con folatos ya que ante la deficiencia de CBS los requerimientos de ácido fólico son mayores.

Disminuir el depósito en las vías afectas y reemplazar los productos deficientes

- Dietoterapia: dieta baja en metionina. La dieta baja en proteínas es uno de los pilares funda-

mentales del tratamiento de la homocistinuria. La metionina es un aminoácido esencial, presente en los alimentos que contienen proteínas naturales. Es fundamental la restricción dietética del aminoácido metionina en los pacientes que no responden de forma positiva al tratamiento con piridoxina. Al reducir el aporte de metionina lograremos una reducción de los niveles de homocisteína. Para diseñar la dieta, se puede recurrir a una dieta por intercambios (similar a la PKU, cantidad de alimento que contiene 20-25 g de metionina), o bien una dieta tipo semáforo, con alimentos permitidos, restringidos (aconsejados sólo en cantidades controladas) o claramente a evitar. La cantidad de metionina tolerada para mantener un buen control metabólico varía de unos pacientes a otros, dependiendo de la actividad enzimática residual, y fluctúa entre 5-10 mg/kg/día en pacientes adultos. En la tabla VI se representa un cuadro con los grupos de alimentos y las recomendaciones de consumo en la homocistinuria.

- Es necesario completar las necesidades proteicas diarias con un suplemento de aminoácidos esenciales exento de metionina. En el mercado están presentes en forma de polvo con o sin hidratos de carbono y en forma de gel. Estos módulos están enriquecidos en vitaminas, minerales y oligoelementos que pueden ser carentes cuando se realiza una dieta tan restrictiva.
- Suplementación con cisteína. En la homocistinuria está bloqueada la síntesis de cistina, que se convierte en esencial. La suplementación debe hacerse en forma de módulo de L-Cistina a dosis de 100-200 mg/día.
- Para un adecuado aporte energético y para evitar el catabolismo proteico se emplean productos específicos especiales, bajos en proteínas o exentos de ellas junto con alimentos naturales.

Promover vías alternativas: Betaína oral

La betaína es una sustancia donadora de radicales metilo, que actúa derivando la síntesis de homocisteína hacia la remetilación en metionina. De esta manera, se deriva la síntesis de homocisteína hacia otro metabolito de menor toxicidad, la metionina. La betaína se utiliza en for-

TABLA VI. GRUPO DE ALIMENTOS Y RECOMENDACIÓN DE CONSUMO EN LA HOMOCISTINURIA

Alimentos no permitidos (alto contenido en metionina)	Alimentos con moderado contenido en metionina (tomar con precaución y en cantidades controladas y pesadas) <i>Bajo consejo de su dietista-nutricionista</i>	Alimentos que contienen pequeñas cantidades de metionina (tomar cantidades normales, nunca en exceso)
<p>Carne: de todo tipo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne)</p> <p>Pescados: de todo tipo (frescos, congelados o enlatados) incluidos los mariscos.</p> <p>Huevos: de todo tipo</p> <p>Quesos: todos.</p> <p>Frutos secos</p> <p>Pan, harinas, bizcochos y galletas normales.</p> <p>Soja: todos los productos hechos con soja.</p> <p>Legumbres: lentejas, garbanzos, judías blancas.</p> <p>Otros: gelatina, caramelos, chocolate, regaliz, cacao.</p>	<p>Lácteos: leche, crema de leche, nata, yogur.</p> <p>Verduras, tubérculos y legumbres*: patata, batata, brócoli, coliflor, remolacha, espinacas, coles de Bruselas, champiñones, guisantes, judías rojas, maíz (mazorca o dulce en lata)</p> <p>Cereales y arroz</p> <p>Frutas**: aguacate, plátano, melocotón, nectarina, pasas, sultanas, higos secos, dátiles secos, albaricoques secos (orejones)</p>	<p>Verduras: todas excepto *</p> <p>Frutas: la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar) excepto**</p> <p>Cereales: maizena, tapioca.</p> <p>Grasas: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p>Bebidas: agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de fruta, de té, Coca-cola, café negro y zumos de frutas.</p> <p>Miscelánea: azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, curry en polvo, hierbas y especias, bicarbonato, levadura en polvo, algodón de azúcar, caramelos de cristal.</p>

ma de sulfato de betaína (Cystadane®, Orphan) en combinación con la piridoxina y la dieta baja en metionina, a dosis de 6 a 9 g/día en pacientes adultos.

Por último, será necesario como en el resto de EIM, valorar el estado nutricional periódicamente y realizar determinaciones de aminoácidos plasmáticos incluyendo la homocisteína total.

Enfermedades del ciclo de la urea

Definición y fisiopatología

El ciclo de la urea constituye una vía metabólica esencial para la eliminación del nitrógeno que no se utiliza para fines biosintéticos. Tiene lugar en el hígado, y mediante el ciclo se eliminan las moléculas de amonio tóxicas en forma de urea, además de sintetizarse citrulina y arginina. Las enfermedades del ciclo de la urea comprenden un grupo de EIM producidos por deficiencias enzimáticas en una de las seis enzimas que intervienen en el ciclo de la urea (tres de ellas son enzimas

mitocondriales en las que está bloqueada la síntesis de citrulina, y tres de ellas son enzimas citoplásmicas, que cursan con hipercitrulinemia) o bien por déficit en el transportador mitocondrial de ornitina/citrulina (síndrome del HHH, hiperamoniemia / hiperornitinemias/ homocitrulina urinaria elevada). De todos ellos, la forma más frecuente en nuestro medio es el déficit de ornitina-transcarbamilasa (OTC), que se hereda de forma ligada al sexo (aunque puede haber mutaciones de novo).

Manifestaciones Clínicas

La encefalopatía hiperamoniémica domina el cuadro en el período neonatal con tendencia al edema cerebral y a las convulsiones. Si no se trata de forma adecuada, se produce atrofia cortical, dilatación ventricular y desmielinización que van a ser los responsables del retraso cognitivo, convulsiones o parálisis cerebral¹⁹. Sobre el hígado, se pueden ver cambios fibróticos periportales, y transaminitis severa en los episodios agudos de hiperamoniemia.

Aunque el diagnóstico se suele realizar en el período neonatal, existen formas de presentación más tardía que corresponden a déficits enzimáticos parciales. En adultos, las formas de presentación tardía se suelen presentar en forma de cuadros neurológicos (cefaleas, disartria, ataxia) o psiquiátrico (cuadros alucinatorios que pueden simular cuadros psicóticos) En algunas ocasiones la forma de presentación viene precedida por un desencadenante que condiciona un incremento en el catabolismo proteico (enfermedades intercurrentes, ayuno, cirugía, parto...).

Tratamiento nutricional

El tratamiento dietético se basa en limitar la producción de amonio con el objetivo terapéutico de conseguir cifras de amonio plasmático inferiores a 40 micromol/l (otros autores < 80) y glutamina plasmática inferior a 1.000 micromol/l, con niveles plasmáticos de aminoácidos esenciales dentro de la normalidad. Para ello, reduciremos la cantidad de proteínas de la dieta hasta los niveles tolerables, que dependerán de cada persona. Por otra parte, se pueden tomar fármacos que ayudan a eliminar el amonio acumulado, como los quelantes (siendo los más usados el benzoato sódico y el fenilbutirato sódico).

La restricción severa de proteínas es necesaria en las formas más graves de los trastornos del ciclo de la urea. Nuevamente, la tolerancia dietética a las proteínas dependerá del grado de déficit enzimático. Debe buscarse en cada paciente el techo individual de tolerancia proteica.

La dieta deberá ser, en la medida de lo posible, lo más variada, para que exista un aporte adecuado de todos los aminoácidos esenciales y su organismo pueda sintetizar proteínas. Se caracterizará por un aporte adecuado de calorías. Las necesidades energéticas se cubrirán con alimentos naturales de bajo o nulo contenido proteico (margarina, aceite, mermelada, etc) y con alimentos especiales de bajo contenido proteico (pastas, arroces, galletas, cereales, pan, sucedáneo de leche, sucedáneo de huevo). Estos alimentos especiales pueden comprarse en tiendas de dietética, farmacias y grandes superficies. Se realizará una restricción proteica (0,5 a 0,7 g proteína al día), especialmente en proteínas de alto valor biológico (carne, pescado, leche, huevos).

Excepto en la hiperargininemia, los pacientes con trastornos del ciclo de la urea van a necesitar suplementación con citrulina (en los déficits de CPS y OTC) o con arginina (en los déficits citoplasmáticos).

Para confirmar que la ingesta proteica es la adecuada, se utilizarán parámetros bioquímicos. En la práctica clínica diaria el amonio no es un buen índice de control a largo plazo y se utiliza la glutamina plasmática como una determinación más fiable.

Manejo de la enfermedad en caso de descompensación

- **Hiperamoniemia leve o moderada (amonio < 250 mmol/L):** eliminación temporal de la ingesta proteica, con una adecuada ingesta calórica a base de soluciones glucosadas, con el objetivo de frenar el catabolismo proteico. El tiempo que debe mantenerse la ingesta proteica nula dependerá de cada caso, pero no debe prolongarse más de 48 horas. La reintroducción de las proteínas en la dieta debe ser lenta y progresiva, y se pueden utilizar mezclas comerciales de aminoácidos esenciales. Mantener la suplementación con citrulina o arginina.
- **Hiperamoniemia grave:** requiere la administración de soluciones glucosadas endovenosas, o lípidos y glucosa combinados. En estas situaciones, será preciso el uso de carnitina endovenosa (100 mg/kg/día) y de fármacos quelantes (benzoato/fenilbutirato) endovenosos a dosis máximas. El paciente a menudo precisará medidas de soporte vital y hemodiálisis o hemofiltración.

Debe prevenirse las descompensaciones hiperamoniémicas ante situaciones de riesgo programado que suponen ayuno o incremento de las necesidades nutricionales (intervención quirúrgica, por ejemplo). Se recomienda restringir la ingesta proteica unos días antes de la intervención (de 2 a 7 días, según se trate de cirugía menor o mayor), e incrementar la ingesta calórica con preparados apteicos. Durante la intervención, y mientras dure el ayuno, se deben utilizar soluciones endovenosas glucosadas suficientes para evitar el catabolismo.

Acidemias orgánicas

Definición y fisiopatología

Las acidemias orgánicas constituyen un grupo de enfermedades debidas a defectos enzimáticos congénitos que afectan al catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (branched chain aminoacids [BCAA]): leucina, isoleucina y valina. Las más frecuentes son:

- La enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD): déficit del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada.
- La acidemia isovalérica (AIV): déficit de isovaleril-CoA deshidrogenasa.
- La 3-metilcrotonilglicinuria (3-MCG):
- La acidemia propiónica (AP): déficit de propionil-CoA carboxilasa.
- La acidemia metilmalónica (AMM): déficit de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa.

Manifestaciones clínicas

La forma clínica de presentación de las acidemias orgánicas suele ser neonatal grave, con síntomas neurológicos por intoxicación que pueden llevar al coma y a la muerte. Es típica la cetosis y/o acidosis metabólica, hiperamonemia, hipocarnitinemias e hipoglucemia²⁰. Existen formas de presentación menos frecuente y de inicio tardío (hasta los 6-7 años). Existen algunas formas de la enfermedad de inicio en la edad adulta, caracterizadas por síntomas neurológicos a menudo desencadenados por situaciones en las que existe catabolismo (infecciones, intervenciones quirúrgicas...)²¹.

Tratamiento nutricional

El objetivo del tratamiento en la fase aguda es la rápida normalización de los niveles del sustrato tóxico: aminoácidos ramificados, sobre todo la leucina por ser el más neurotóxico (en la MSUD) o de propionato en el resto de acidemias orgánicas. Debe realizarse un plan nutricional que evite las

descompensaciones agudas. En casos graves se pueden requerir técnicas de depuración extracorpórea, junto con un tratamiento nutricional que frene el catabolismo proteico e induzca una situación de anabolismo:

- Nutrición parenteral con alto contenido energético a base glucosa y lípidos. Pueden utilizarse mezclas de aminoácidos exentas de ramificados, si es que se disponen. Se puede combinar la nutrición parenteral con glucosa endovenosa e insulina necesaria para mantener el control glicémico.
- Nutrición enteral a débito continuo con una fórmula exenta de aminoácidos ramificados, enriquecida si precisa con polímeros de glucosa para conseguir el aporte energético deseado.
- En la fase de mantenimiento, la dieta tiene un papel muy importante en el mantenimiento de los niveles de aminoácidos ramificados. Consiste en la exclusión de los alimentos con proteínas de alto valor biológico debido a su alto contenido en leucina (carnes, pescados, huevos, leches y derivados); ésta será suministrada a través de alimentos con proteínas de menor valor biológico como patatas, cereales y arroz, así como verduras, hortalizas y frutas. Esta dieta está dificultada por la falta de información sobre el contenido de leucina en numerosos alimentos. No es posible utilizar el contenido proteico del alimento como un indicador del contenido de leucina, pues es muy variable y poco fiable. En la tabla VII se detallan las frutas y verduras con menor contenido en leucina. El contenido del resto de BCAA (isoleucina y valina) de los alimentos siempre es menor que el de leucina y sus requerimientos son también menores; normalmente la dieta limitada en leucina suele contener suficiente cantidad de isoleucina y de valina para evitar que estos aminoácidos limiten la síntesis proteica. La severa restricción de proteínas naturales de la dieta obliga a suplementar con suplementos proteicos libres de aminoácidos ramificados para conseguir cubrir todos los requerimientos nutricionales. La mayoría de estos preparados contienen vitaminas y minerales que cubren las necesidades del paciente en función de su edad. Debe monitorizarse las concentraciones plasmáticas de aminoácidos ramificados.

TABLA VII. CONTENIDO DE LEUCINA EN FRUTAS Y VERDURAS

Verduras y frutas con menor contenido de leucina	
Verduras con menos de 50 mg de leucina/100 g (contenido proteico entre 0,5 - 1 g /100 g)	Berenjenas, remolacha, zanahorias, apio, achicoria, calabacines, pepino, cebolla, pimientos, rábanos, batata, tomate, calabaza, col
Frutas con menos de 30 mg de leucina/100 g (contenido proteico entre 0,3-1 g/100 g)	Manzana, zumo de manzana, albaricoques, cerezas, naranjas, zumo de naranja, pomelo, mandarina, limones, uvas, guayabas, melocotón, nectarina, pera, piña, ciruelas, fresas, maracuyá, melón, frambuesas y arándanos

- En la fase aguda también está indicado el uso de antibióticos como el metronidazol para reducir la producción intestinal de propionato, y el uso de bicarbonato sódico y de benzoato para tratar la academia y la hiperamoniemia.
- Uso de cofactores enzimáticos: se recomienda suplementos de tiamina en los pacientes con MSUD (50 mg/día), ya que la tiamina actúa como cofactor enzimático. Hay algunas formas descritas de MSUD que responden a dosis farmacológicas de tiamina (hasta 1 g/día).

En la fase aguda de la acidemia metilmalónica debe utilizarse la vitamina B12 como coenzima (10-20 mg/día), de la misma manera en la academia propiónica debe utilizarse biotina (10-20 mg/día). La carnitina puede ser útil como detoxificador fisiológico, a dosis farmacológicas (200-400 mg/kg/día).

>>EIM DE LAS GRASAS EN EL ADULTO

Definición y fisiopatología

Los EIM más frecuentes que afectan al metabolismo de las grasas son aquellos implicados en la β -oxidación de los ácidos grasos. La β -oxidación de los ácidos grasos permite a la célula obtener energía del metabolismo de los ácidos grasos para el músculo esquelético y cardíaco durante los períodos de ayuno, así como obtener energía para la cetogénesis, la gluconeogénesis y la ureagénesis hepática.

Dependiendo del enzima afectado, distinguimos dos grandes grupos de alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos:

- Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadenas larga y muy larga (de 10 a 24 átomos de carbono, VLCAD y LCHAD).
- Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena media (de 4 a 12 átomos de carbono, MCAD).

Manifestaciones clínicas

Los EIM que afectan la β -oxidación de los ácidos grasos se caracterizan por la aparición de hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia y disfunción muscular (tanto del músculo esquelético como cardíaco)²².

Las manifestaciones clínicas se deben a un doble mecanismo: de intoxicación, producido por acúmulo intracelular de ácidos grasos y derivados en hepatocitos y en células musculares, y por déficit energético: síntomas neurológicos por hipoglicemia, debilidad muscular y cardiomiopatía.

La entidad más frecuente dentro de los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos es la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) Suele detectarse en el primer año de vida en forma de vómitos, letargia, coma e incluso muerte.

Existen otras formas más moderadas de presentación en la infancia adolescencia en forma de hipoglucemia hipocetósica, y una forma miopática con intolerancia al ejercicio, mialgia y rabdomiolisis que se presenta en la adolescencia y la edad adulta.

Tratamiento nutricional

En los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos se plantea una doble estrategia nutricional:

- Evitar el ayuno prolongado y el catabolismo. El tiempo de tolerancia al ayuno dependerá de la severidad del déficit enzimático. En adultos, en general, se aconsejan comidas frecuentes y evitar ayunos superiores a las 10-12 horas.
- Obtener energía a partir de los hidratos de carbono de absorción lenta con el fin de controlar la lipólisis. Con esta medida se persigue mantener la normoglicemia, sobre todo durante el ayuno nocturno.

Además, dependiendo del tipo de trastorno de la β -oxidación, se aconsejan las siguientes medidas:

- Suplementación oral con L-carnitina (50-100 mg/kg/día). En la mayoría de los trastornos de la β -oxidación los niveles plasmáticos de carnitina libre están bajos.
- En los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena media hay que evitar los alimentos ricos en MCT.
- En los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, debe restringirse los ácidos grasos de cadena larga a menos del 10% del valor calórico total, y es interesante incorporar suplementos de aceite MCT formando parte del aporte lipídico de la dieta.
- En los pacientes con trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga se debe monitorizar las vitaminas liposolubles y los ácidos grasos esenciales, ya que pueden ser deficitarios. Se aconseja utilizar aceite de soja como fuente de precursores de ácidos grasos esenciales, que en ocasiones deben suplementarse.

Manejo de la enfermedad en situaciones especiales

En las crisis agudas de hipoglicemia el tratamiento de emergencia supone reponer la glucosa por vía endovenosa (con glucosa hipertónica o suero

glucosado al 10%), a la vez que se corrige la acidosis.

La prevención de las crisis agudas se realiza evitando los períodos de ayuno prolongado. En caso de ayuno necesario (ej., intervención quirúrgica) debe planificarse reposición endovenosa de glucosa para evitar las hipoglicemias. En casos de intolerancia digestiva se aconseja el uso de bebidas ricas en carbohidratos.

Consideraciones dietéticas especiales.

Como hemos comentado anteriormente la clave del tratamiento es evitar el ayuno, no se debe estar más de 8 horas sin comer. La medida más eficaz es fraccionar las ingestas cada 3-4 horas y utilizar carbohidratos de absorción lenta como son los cereales, el arroz o las féculas. Al mezclar los hidratos de carbono con otros nutrientes como las grasas, las proteínas o fibra, podremos modificar su absorción (enlenteciéndola). La técnica culinaria y el grado de cocción también modifica la absorción de los hidratos de carbono (se absorberá mucho más lentamente una pasta al dente que una pasta más cocida). Es recomendable el disponer de algún mecanismo de medida de glucosa (glucómetro) en su domicilio. En casos de recomendar el consumo de aceite MCT, se deberá consumir en crudo o añadirse a los alientos ya cocinados.

>>VISIÓN PERSONAL

El tratamiento dietético en los EIM del adulto va más allá del soporte nutricional clásico, siendo un tratamiento que en ocasiones consigue restablecer la vía metabólica afectada por la enfermedad. Por lo tanto, constituye un tratamiento de vital importancia, para el que se precisan profesionales formados, que sean capaces de trabajar dentro de los equipos multidisciplinares que precisan los pacientes afectados de EIM. La mejoría de la supervivencia de los pacientes pediátricos afectados de EIM hace necesario la organización de la atención sanitaria a los pacientes adultos, dentro de la que debe integrarse la atención nutricional especializada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sedel F, Lyon Caen O, Saudubray JM. Therapy Insight: inborn errors of metabolism in adult neurology—a clinical approach focused on treatable diseases. *Nature Rev Neurol* 2007; 3: 279-90.
2. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernandez A. eds. Enfermedades raras, un enfoque práctico. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: 2004. p. 951.
3. Pàmpol Ros T. Diagnóstico prenatal de las enfermedades metabólicas hereditarias. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon Ed.; 2010.
4. Saudubray JM, Sedel F. Inborn errors of metabolism in adults. *Ann Endocrinol* 2009; 70 (1): 14-24.
5. Martín-Sánchez MJ, Legarda M, Dalmau J. Errores Innatos del Metabolismo: Aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *Bol Pediatr* 2007; 47: 111-5.
6. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon Ed.; 2010.
7. Chandra RK. Immunology of Nutritional disorders. Edward Arnold, London; 1980.
8. Artuch R, Colome C, Sierra C, et al. A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. *Clin Biochem* 2004; 37: 198-203.
9. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia. Phenilalanine hydroxylase deficiency. En: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A Eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York; McGraw Hill, 2008.
10. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influences of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2: 812-3.
11. Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 46-54.
12. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics* 1999; 104 (6): e68.
13. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65: 472-8.
14. Smith I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta Pediatr* 1994; 407 (suppl): 60-5.
15. Weglage J, Pietsch M, Funders B, et al. Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1995; 84: 411-5.
16. Weglage J, Pietsch M, Funders B et al. Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria – result of impaired lobe functions. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 200-4.
17. Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Vilaseca MA, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Molec Genet Metab* 2005; 86 (Suppl 1): S54-60.
18. Couce ML, Fernández JR, Fraga JM. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon Ed.; 2010.
19. Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 132-9.
20. Merinero B, Pérez-Cerdà C. Acidemia isovalérica. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon Ed.; 2010.
21. Dalmau J, Fernández A, Sánchez V, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon Ed.; 2010.
22. Peña L, Sanjurjo J. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon Ed.; 2010.