

[r e v i s i ó n]

Relación entre la lipemia posprandial y la aterosclerosis. De la práctica a la clínica

Fernando Cardona, Francisco José Tinahones

Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Palabras clave

Lipemia posprandial, aterosclerosis, estrés oxidativo

>> RESUMEN

La situación posprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día.

En algunos sujetos se produce un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático tras una sobrecarga grasa, lo cual es definido como hiperlipemia posprandial.

La hiperlipemia posprandial tiene relevancia clínica por su relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, ya que genera un incre-

mento del estrés oxidativo y de la inflamación y una disfunción vascular, y además esta asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En el momento actual no existe un test estandarizado para valorarla.

>> ABSTRACT

The postprandial state represents the usual metabolic situation under which the human being behaves throughout the day.

In some individuals there is an increase in total triglycerides and triglycerides-rich lipoproteins of intestinal and liver origin after fat overload, and is defined as postprandial hyperlipidemia.

Postprandial hyperlipidemia is clinically relevant due to its relationship with metabolic syndrome and insulin resistance since it produces an increase in oxidative stress, inflammation, and vascular dysfunction, besides being associated with the risk for cardiovascular disease.

At the present time, there is no standardized test that allows assessing it and there exists a big heterogeneity in the tests used to measure it.

Correspondencia:

Francisco José Tinahones. Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. c/ Manuel Vázquez Montalbán, 1. Rincón de la Victoria, 29720 Málaga, Spain. E-mail: fjtinahones@terra.es; Tel: +34 951 290 226 / 951 034 016; Fax: +34 951 034 016

>> DEFINICIÓN DE LIPEMIA POSPRANDIAL

Existe una estrecha relación entre colesterol, triglicéridos, desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, basada en medidas de los niveles plasmáticos en ayunas. Y estas medidas son la base de las intervenciones terapéuticas. En los países occidentales se consumen al menos tres comidas diarias con un 20%-70% de grasa en cada comida, el valor máximo de triglicéridos se presenta entre las 3 y 4 horas tras la ingesta y los niveles no retornan al estado basal hasta las 8-12 horas¹. La situación posprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día, al producirse una superposición de los productos absorbidos en las distintas comidas diarias. En algunas personas se produce un incremento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático tras una sobrecarga grasa, lo cual es definido como hiperlipemia posprandial. La medida de la respuesta a una sobrecarga grasa refleja una medida de la capacidad metabólica. Numerosos factores genéticos y ambientales afectan al transporte de los triglicéridos y contribuyen a la hiperlipemia posprandial².

Tras una comida rica en grasa, la capacidad para mantener la homeostasis de lípidos depende del flujo de quilomicrones (QM) intestinales a la circulación y del metabolismo de las lipoproteínas.

Los quilomicrones son las lipoproteínas secretadas al torrente sanguíneo por los enterocitos del intestino después de una comida, la apolipoproteína B48 es la proteína estructural de las lipoproteínas que transportan fundamentalmente triglicéridos. Los remanentes de quilomicrones y de lipoproteínas ricas en triglicéridos son aclaramos por el hígado a través de receptores específicos e inespecíficos³.

Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) comparten la misma ruta metabólica y son convertidos en remanentes gracias a la acción de la lipoproteína lipasa. Debido a esto, en determinadas circunstancias donde hay una sobreproducción de VLDL se satura esta vía, produciéndose un acúmulo de quilomicrones, VLDL y remanentes de lipoproteínas. Un incremento del tiempo de permanencia en el plasma de estas lipoproteínas aterogénicas da lugar a un aumento de

la unión al endotelio, activando las células endoteliales, promoviendo la síntesis de moléculas de adhesión y reclutando células inflamatorias⁴.

En circunstancias de resistencia a la insulina la producción de VLDL procedente del hígado está elevada, lo que junto con un reducido aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos produce incrementos en la concentración de triglicéridos plasmáticos, especialmente en la fase posprandial. La elevada cantidad de lipoproteínas ricas en triglicéridos y su prolongado tiempo de permanencia en la circulación conduce a un aumento del intercambio de los ésteres de colesterol por triglicéridos entre estas lipoproteínas y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), proceso mediado por la proteína de intercambio de ésteres de colesterol. Este proceso enriquece a las LDL y HDL en triglicéridos, las cuales son hidrolizadas por la lipasa hepática, produciendo partículas de LDL pequeñas y densas⁵.

>> CUANTIFICACIÓN DE LA LIPEMIA POSPRANDIAL

Evaluación del test de sobrecarga grasa

Un test de sobrecarga grasa es la herramienta más usada para la evaluación de la lipemia posprandial. Sin embargo, un gran reto de la comunidad científica es estandarizar este test. En el momento actual los test de sobrecarga grasa utilizados tienen una enorme heterogeneidad, y una prueba de ello se muestra en la tabla I. Es necesario definir el tipo y la cantidad de grasa utilizada y si hay que añadir hidratos de carbono o proteínas en el test de sobrecarga para establecer un buen método de evaluación de la lipemia posprandial. Nuestro grupo ha establecido un preparado de grasa homogéneo (60 g de grasa repartidos en 12 g de grasa saturada, 35,35 g de monoinsaturada y 12,75 g de poliinsaturada) y exento de carbohidratos para realizar la sobrecarga de grasa⁶. Igual que la comunidad científica fue capaz de consensuar un test para valorar el aclaramiento de glucosa tras sobrecarga, un esfuerzo parecido sería necesario en el caso de la sobrecarga grasa.

Como índices de evaluación de lipemia posprandial tras sobrecarga se utiliza la concentración de triglicéridos, de apolipoproteína B48 y de retinil palmitato. Sin embargo, medir apolipoproteína

Tabla I. COMPOSICIÓN DE LOS TEST DE SOBRECARGA GRASA RECIENTEMENTE PUBLICADOS

| Composición | Referencia |
|--|--|
| Supracal® (batido) con una composición de: 125 ml contienen 60 g de lípidos, de los cuales 12 g son saturados, 35,25 g monoinsaturados y 12,75 g poliinsaturados. | Cardona, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 2972-5. |
| 729 kcal/m ² por área de superficie corporal, con 5,3 g de proteínas, 24,75 g de carbohidratos, 240 mg de colesterol y 65,2 g de grasa/m ² de superficie corporal, con una razón de grasa poliinsaturada saturada de 0,06. | Saxena R, et al. Clin Chim Acta. 2005; 359: 101-8. |
| Un sándwich con pan blanco, lechuga, jamón y mayonesa hecha con aceite de soja. Las grasas representan un 41,4% (28 g) de las calorías, los carbohidratos un 45,4% (69 g), y un 13,2% (20 g) de proteínas. | Jang Y. et al. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 832-40. |
| Nata montada con 75 g de grasa, 5 g de carbohidratos, y 6 g de proteínas por m ² de superficie corporal. Corresponde a una ingesta de 700 kcal/m ² . | Ceriello, et al. Circulation. 2002; 106: 1211-8. |
| Un batido de leche con 80 g de grasa saturada y 1.480 kcal. | Anderson RA, et al. Atherosclerosis. 2001; 154: 475-83. |
| Un preparado con un contenido en grasa de 53,4 g, 30,7 g de proteínas, y 50 g de carbohidratos, y compuesto de 110 g de arroz, 100 g de barbaコア coreana, 20 g de huevos, 200 ml de leche, 8 g de aceite, 25 g de mayonesa y 50 g de vegetales. | Bae JH, et al. Atherosclerosis. 2001; 155: 517-23. |

B48 no es fácil y el pico de retinil palmitato es más tardío que las concentraciones de triglicéridos y partículas remanentes, lo que indica que el retinil palmitato tiene una cinética distinta a los triglicéridos. Por ello, los niveles de retinil palmitato no son un buen índice para evaluar la lipemia posprandial³.

Además, hay que ajustar los resultados del test en función de determinadas variables que lo modifican, entre las que debemos tener en cuenta la actividad física y la edad. La actividad física dentro de las 24 horas que preceden a la ingesta de grasa mejora la tasa de aclaramiento de remanentes de quilomicrones. En un metaanálisis se ha determinado una reducción de 0,5 desviaciones estándar en la respuesta posprandial de los sujetos que realizaban ejercicio antes de la ingesta⁷. También se objetiva un cambio en la lipemia posprandial relacionado con la edad⁸.

El camino más simple y directo para medir la lipemia posprandial es cuantificar la concentración plasmática de triglicéridos después de una sobrecarga grasa o una comida rica en grasa. Esta sobrecarga o test de tolerancia puede ser líquido o

sólido y puede ser diseñado con concentraciones de grasa normales (30-60 g) o suprafisiológicas (90-120 g). Pequeñas cantidades de grasa tienen la ventaja de ser fisiológicas, sin embargo, la respuesta plasmática de los triglicéridos tiende a ser pequeña, y a menudo es difícil detectar diferencias significativas entre pacientes. Grandes cantidades de grasa tienen la ventaja de saturar la capacidad individual para metabolizar los triglicéridos posprandiales, dando lugar a diferencias en las medidas de los triglicéridos posprandiales. Por otro lado, tienen la desventaja de producir dificultades en la digestión y el vaciado gástrico, conduciendo a trastornos gástricos como flatulencias, náuseas o diarreas. Generalmente, la mejor aproximación es administrar 1 gramo de grasa por kilogramo de peso corporal (aproximadamente 0,8 g de grasa por m² de superficie corporal)¹.

Otra cuestión que tener en cuenta es el número de muestras que hay que tomar del paciente. La cantidad óptima de muestras necesarias para recoger la curva completa de subida y bajada de los triglicéridos plasmáticos son 4 muestras, tomadas cada 2 horas desde el momento basal, en ayunas, hasta 6 horas tras la sobrecarga grasa,

aunque este protocolo no nos muestra la lipemia latente que ocurre entre 8-10 horas tras la sobrecarga grasa¹. Nuestro grupo, al utilizar sólo un test de sobrecarga con 60 g de grasa, observa que el pico de máxima elevación de los triglicéridos ocurre a las tres horas, por lo que realizamos determinaciones cada hora durante las cuatro primeras horas tras la sobrecarga; esta duración del test lo hace más adecuado para poder ser utilizado como un test clínico funcional⁶. Existen otros métodos de medida de los triglicéridos, y es hacerlo con medidas capilares de los triglicéridos durante 24 horas⁹.

Una vez tomadas las muestras, otra cuestión es cómo analizar los datos de triglicéridos posprandiales. Para ello, la hipertrigliceridemia posprandial puede calcularse midiendo el área bajo la curva de respuesta de triglicéridos plasmáticos; otra aproximación es determinar la concentración de triglicéridos plasmáticos y su pico posprandial, o calcular el incremento máximo posprandial de los triglicéridos plasmáticos como la diferencia entre el pico de respuesta y la concentración basal. Todos estos parámetros calculados se correlacionan positivamente con otros, proporcionando datos de trigliceridemia posprandial, pero no tenemos evidencias de cuál es la mejor medida¹.

>> VALOR CLÍNICO DE LA LIPEMIA POSPRANDIAL

Lipemia posprandial y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno caracterizado clínicamente por la coexistencia de obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico e hidratos de carbono, e hipertensión, entre otros aspectos. La importancia del mismo se debe principalmente a que los sujetos que lo padecen tienen un riesgo especialmente elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, esta alteración es muy frecuente, cifrándose su prevalencia en el 24% de los adultos, tanto varones como mujeres¹⁰.

La relación entre síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular es clara, y se considera que la presencia del mismo incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) entre 2 y 3 veces¹¹. Los pacientes con SM presentan alteraciones en el metabolismo hidratos de carbono. De hecho, se con-

sidera que una de las bases patogénicas comunes más plausibles sería la presencia de resistencia a la insulina (RI). Esta alteración conlleva modificaciones en el metabolismo de las lipoproteínas¹², caracterizadas por aumento de triglicéridos, descenso de HDL e incremento en los niveles de LDL pequeñas y densas.

Existen interconexiones entre los diferentes componentes del SM. La hipertrigliceridemia con incremento de VLDL se ha asociado a la hiperuricemia con infraexcreción renal de uratos, y se ha objetivado que manipulando dietéticamente los niveles de VLDL también se modifica la excreción renal de uratos¹³. Parece que esta interconexión puede estar mediada por el genotipo de la apolipoproteína E en sujetos hiperuricémicos¹⁴. Está demostrado que sujetos hiperuricémicos con determinados polimorfismos en el *cluster* de las apolipoproteínas AI-CIII-AIV presentan una marcada hipertrigliceridemia¹⁵.

Está bien establecido que la ingestión de grasa causa un incremento de triglicéridos plasmáticos, y esta alta concentración de triglicéridos posprandiales depende, según algunos autores, de la concentración de triglicéridos basales, hecho con el que otros no están de acuerdo¹⁶, pero parece que este aumento de triglicéridos posprandiales está relacionado con determinados marcadores genéticos los genotipos de la apolipoproteína E⁶ y del polimorfismo Pro12Ala del gen de los receptores de proliferación de los peroxisomas (*PPARG-gamma*)¹⁷ son dos marcadores de riesgo de padecer lipemia posprandial en pacientes con síndrome metabólico.

Hay evidencias de la relación entre la hipertrigliceridemia posprandial, la RI¹⁸ y la enfermedad coronaria, también parece probable que los triglicéridos posprandiales sean un mejor predictor de enfermedad coronaria que los triglicéridos en ayunas¹⁹. La hipertrigliceridemia posprandial está relacionada con la obesidad, el sexo, la edad, la diabetes y el estilo de vida (tabaquismo)²⁰.

La hipertrigliceridemia posprandial depende de las proteínas encargadas de la absorción de los triglicéridos, así como de la síntesis *de novo* procedente del hígado. Esta síntesis y absorción está regulada por genes encargados del metabolismo y transporte de los lípidos procedentes de la dieta (apolipoproteína A5, apolipoproteína E, proteína de unión de los ácidos grasos [FABP],

proteína de transporte de los ácidos grasos [FATP], lipoproteína lipasa [LPL], proteína de transporte microsomal [MTP]), así como por agentes reguladores de estos genes como los PPAR^{21,7}. Por otro lado, la hipertrigliceridemia posprandial produce un incremento y activación de neutrófilos y monocitos²²; además, está demostrado que un incremento en la concentración de triglicéridos plasmáticos produce un incremento en la concentración de citoquinas proinflamatorias interleuquina 6 (IL6), interleuquina 8 (IL8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)²³, citoquinas muy relacionadas con la génesis del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina.

Lipemia posprandial y estrés oxidativo

Zilversmit propuso que la liberación de ácidos grasos durante la hidrólisis de triglicéridos mediada por la lipoproteína lipasa podría causar daño en la célula endotelial e iniciar eventos de trombosis^{24,25}. Además, la hipertrigliceridemia posprandial puede conducir a disfunción endotelial asociada a una producción incrementada de anión superóxido vascular y el consiguiente descenso de óxido nítrico (NO) (un potente vasodilatador)²⁶. Parece ser que las lipoproteínas posprandiales, particularmente quilomicrones (QM) y VLDL, inducen la generación de radicales de oxígeno en la superficie endotelial que reaccionan con el NO, reduciendo su disponibilidad²⁷.

Incluso, estas lipoproteínas posprandiales pueden penetrar y atravesar la barrera endotelial causando citotoxicidad y daño celular²⁸.

Algunos autores proponen que el estado posprandial es un periodo fundamental para el desarrollo de lípidos oxidados, y numerosos estudios soportan la idea de que durante el estado posprandial se produce un aumento de los parámetros de estrés oxidativo tales como hidroperóxidos lipídicos (LOOH), malonil dialdehído (MDA), radicales libres y nitrotiroxina. Incluso dos horas después de una comida, se ha descrito que la oxidación de LDL *ex vivo* está acelerada y se produce un descenso de la capacidad antioxidante. Gradek y colaboradores determinaron que los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta son la principal fuente de lípidos oxidados en pacientes con aterosclerosis, en el estado posprandial^{29,30}. En la figura 1 aparece el incremento que se produce en el estrés oxidativo, en pacientes con síndrome metabólico tras una sobrecarga grasa (con nuestro test con 60 g de grasa). Se observa cómo se produce un importante incremento de los niveles de triglicéridos, lipoperóxidos y proteínas carboniladas, y un descenso de la actividad glutatión peroxidasa (GSH-Px). Porter y colaboradores³¹ encontraron que una concentración plasmática baja de GSH-Px constituía un factor de riesgo de enfermedad coronaria, incluso fue observada una baja actividad GSH-Px en placas de carótidas ateroscleróticas³². En

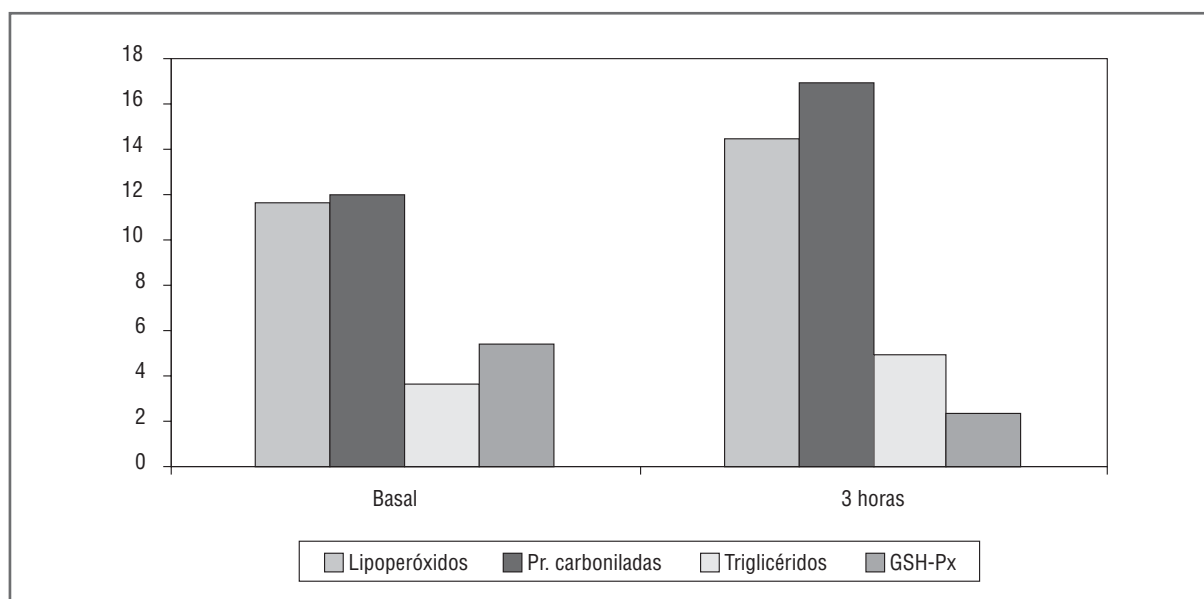


FIGURA 1. Concentración plasmática de triglicéridos, proteínas carboniladas, actividad de glutatión peroxidasa (GSH-Px) y lipoperóxidos, basal y tras sobrecarga grasa, en 80 pacientes con síndrome metabólico.

pacientes sometidos a hemodiálisis se encontró un nivel plasmático reducido de GSH-Px que explicaba parcialmente la presencia de aterogénesis en la enfermedad crónica renal³³. El GSH-Px endógeno es un importante antioxidante que protege contra el estrés oxidativo en el proceso aterogénico; un descenso de los niveles de GSH-Px producido por una elevada ingesta de grasas podría contribuir a la aparición de aterosclerosis asociada a la hipertrigliceridemia posprandial.

Ceriello y colaboradores sugieren que en el estado posprandial están aumentados los niveles de moléculas de adhesión celular (ICAM1, VCAM1, E-selectina), que son predictores del desarrollo de aterosclerosis en diabéticos³⁴. En esta misma dirección apuntan estudios *in vitro* que han demostrado la existencia de un incremento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales cultivadas con quilomicrones y VLDL^{35,36}.

Por otro lado, la función endotelial también se deteriora en sujetos diabéticos y no diabéticos tras una ingesta rica en grasa. En la figura 2 se observa cómo tras una sobrecarga grasa se incre-

menta la concentración de triglicéridos, de 8-PGF-2 α (marcador de estrés oxidativo), y se produce un descenso de la actividad GSH-Px; estos hallazgos se acompañan del descenso de la vasodilatación que se produce tras compresión determinada por Eco-Doppler, y este dato es utilizado para valorar la función vascular. Además, se ha demostrado que la función vascular se mejora tras el tratamiento con ciprofibrato³⁷. Esta mejora se acompañó de un descenso de los radicales libres producidos durante el estado posprandial.

La disfunción endotelial observada en el estado posprandial se ha asociado también a un incremento de citoquinas y factores de adhesión molecular. La interleuquina 6 (IL-6) se incrementó un 150% a las dos horas de una alta ingesta en grasa, y las moléculas de adhesión (ICAM1) se incrementaron un 8% en sujetos diabéticos y no diabéticos³⁰. En sujetos sanos también se ha visto que tras una sobrecarga grasa se producía un incremento de los niveles de IL-6 y un descenso de la función vascular²⁸. Una sobrecarga con 50 g de grasa provoca una elevación en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-6, y la suplementación con antioxidantes es capaz de neutralizar el incremento de citoquinas que produce la sobrecarga grasa, lo que sugiere que esta respuesta está mediada por un incremento del estrés oxidativo³⁸. Varios estudios han demostrado en voluntarios sanos que la hiperlipemia posprandial provoca un marcado incremento del estrés oxidativo y un deterioro en la función endotelial³⁹, siendo estos efectos mayores en pacientes con diabetes tipo 2⁴⁰.

Se ha propuesto un mecanismo para ligar el incremento del estrés oxidativo con el daño vascular producido durante la hipertrigliceridemia posprandial. Así, el estrés oxidativo es consecuencia de la sobrecarga de la mitocondria con el acetilCoA derivado del piruvato, producido por la oxidación de la glucosa o de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres procedentes de los triglicéridos. El gradiente mitocondrial se incrementa, y los electrones son transferidos al oxígeno, produciéndose radicales libres y en particular anión superóxido⁴¹. Estudios recientes demuestran que la producción de superóxidos en la cadena mitocondrial es el suceso clave para activar todas las vías implicadas en el desarrollo de disfunción endotelial. La producción de superóxidos esta acompañada de un incremento de NO producido por la NO sintetasa del endotelio⁴².

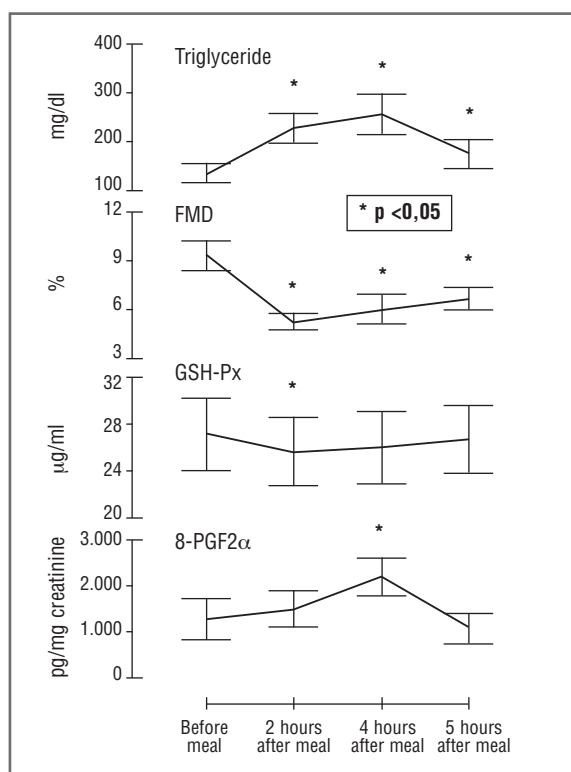


FIGURA 2. Concentración plasmática de triglicéridos, actividad glutatión peroxidasa y 8-PGF-2 α en función del tiempo transcurrido tras una sobrecarga grasa. Tomado de *Clinical Science* (2004) 106, 315-319.

El aumento de los radicales libres provoca un ascenso de los parámetros de oxidación y produce una activación de las defensas antioxidantes del organismo. El incremento de los parámetros oxidantes tras la sobrecarga grasa y la incapacidad de las defensas antioxidantes del organismo para detener este incremento es lo que se conoce como estrés oxidativo posprandial^{43,30}. El estrés oxidativo ha sido implicado en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular y en la génesis del síndrome metabólico⁴⁴. En pacientes diabéticos, se ha objetivado que el estrés oxidativo empeora la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo^{45,46} y disminuye la secreción de insulina de las células beta pancreáticas⁴⁷. Está demostrado que el incremento de la secreción de especies reactivas de oxígeno en sangre periférica de obesos está relacionado con la resistencia a la insulina del tejido muscular y adiposo; así mismo se ha demostrado una relación inversa entre especies reactivas de oxígeno con los niveles de adiponectina, adipoquina que se relaciona de forma directa con la sensibilidad a la insulina⁴⁴. Por otro lado, en modelos experimentales se ha observado que cuando a ratas obesas con manifestaciones clínicas de síndrome metabólico se les inhibe NADPH-oxidasa se les produce un descenso dramático del estrés oxidativo, que se acompaña inmediatamente de un incremento en la sensibilidad a la insulina, un incremento de los niveles de adiponectina y un descenso de los niveles de TNF α ⁴⁴, proponiendo los autores que el primer escalón en la génesis de la resistencia a la insulina es el incremento en el estrés oxidativo.

Lipemia posprandial y riesgo de aterosclerosis

Hace aproximadamente 200 años que Williams Heberden describió la primera observación del fenómeno posprandial en el torrente circulatorio. La relación entre lipoproteínas y enfermedad cardiovascular la sugirieron hace 50 años Goffman y Lindaren⁴⁸; y Zilversmit fue el primero en asociar los niveles de triglicéridos posprandiales con la aterosclerosis, definiéndola como un fenómeno posprandial⁴⁹ y sugiriendo que la interacción de las lipoproteínas posprandiales con la lipoproteína lipasa arterial es un fenómeno aterogénico. Este autor, hace 34 años, formuló una hipótesis que relacionaba la generación posprandial de residuos de lipoproteínas ricas en triglicéridos con el desarrollo de arteriosclerosis²⁴. Ésta fue formulada antes del descubrimiento de

la apolipoproteína B específica de quilomicrones, antes del descubrimiento de la oxidación de LDL y antes de la compartimentalización del colesterol intravascular. En 1973, se demostró que la unión de los quilomicrones a la superficie endotelial, posiblemente a sitios subendoteliales expuestos, junto con la hidrólisis de triglicéridos por la lipoproteína lipasa arterial y la internalización de restos procedente de estos quilomicrones por la células del músculo liso, son los mecanismos que participan en el proceso aterogénico²⁴. Más tarde, evidencias en estudios clínicos y mecanicistas, en modelos animales y en cultivos celulares demostraron esta asociación entre la lipemia posprandial y la aterosclerosis.

Está demostrado que en varones la presencia de enfermedad cardiovascular esta asociada con niveles posprandiales de triglicéridos elevados. Incluso existen estudios que demuestran que la pared íntima media de la carótida (un marcador de aterosclerosis) se correlaciona con algunas medidas posprandiales⁵⁰. Karpen sugirió que la medición de triglicéridos plasmáticos tras una ingesta grasa podría revelar un estado de intolerancia a la grasa ligado a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, y que esto está bajo control genético y no puede ser detectado por una simple medida de los triglicéridos en ayunas⁵¹.

Por otro lado, estudios diseñados para valorar la aterogenicidad de las lipoproteínas posprandiales se han centrado en describir la interacción de éstas con el endotelio arterial, monocitos-macrófagos y otros componentes de las lesiones ateroscleróticas. Se ha demostrado que los quilomicrones y las VLDL, en cultivos celulares, son citotóxicos para las células endoteliales⁵².

Existen numerosos estudios epidemiológicos que describen la relación de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. El estudio Framingham muestra la correlación entre los factores de riesgo cardiovascular y los triglicéridos en las VLDL⁵³. Un metaanálisis de Hokansen y Austin⁵⁴ demuestra la contribución de los triglicéridos a los procesos ateroscleróticos independientemente de otros parámetros.

Aunque la mayoría de los estudios se han enfocado a estudiar los niveles plasmáticos de LDL y su oxidación, existen evidencias que sugieren que las lipoproteínas ricas en triglicéridos proce-

dentés de la hidrólisis parcial de VLDL y quilomicrones contribuyen al proceso aterogénico⁵⁵. Las lipoproteínas posprandiales tienen efectos aterogénicos más allá de la simple deposición de lípidos. Se ha demostrado que los ácidos grasos oxidados y el colesterol oxidado son absorbidos por el intestino y contribuyen al *pool* de lípidos oxidados de quilomicrones, remanentes y LDL⁵⁶. Se ha comprobado en modelos experimentales que esas lipoproteínas oxidadas aceleran la aterosclerosis⁵⁷⁻⁵⁸. Los triglicéridos posprandiales también producen estrés oxidativo, actuando como sustratos para la generación de energía y el exceso de producción de superóxido. La ingestión de comida crea un estado prooxidante que se acompaña de un incremento de los biomarcadores de inflamación, moléculas de adhesión celular y disfunción endotelial, estando todos estos factores implicados en la génesis de la aterosclerosis^{59,60}. Estos efectos están magnificados en sujetos con obesidad abdominal y resistencia a la insulina⁶¹.

Un reciente estudio de una cohorte de 26.560 mujeres sanas mostró que los triglicéridos posprandiales predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular mejor que los basales o en ayunas, independientemente de otros reconocidos factores de riesgo cardiovascular⁶².

>> CONCLUSIÓN

El estilo de vida de las sociedades desarrolladas hace que nuestro organismo pase más de 20 horas al día en estado posprandial. Curiosamente, la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular analíticos que hemos estandarizado se valoran en sujetos que se encuentran en ayunas.

Lo que ocurre en nuestro organismo tras la comida tiene una importante variación individual, llegando a ser la respuesta individual a una sobrecarga grasa desde incrementos de 50 mg/dl a 1.000 mg/dl de triglicéridos. La respuesta a una sobrecarga grasa presenta una importante heterogeneidad dentro de la población. En los últimos años, se está dimensionando la relevancia clínica de esta diferente respuesta en el estado posprandial. Existen sujetos que ante una sobrecarga grasa presenta elevaciones importantes de los niveles de quilomicrones y VLDL y se ha denominado a esta variable como hiperlipemia posprandial.

Además, en los últimos años se ha constatado una conexión estrecha entre la hiperlipemia posprandial, el síndrome metabólico y el estado oxidativo (Figura 3). Se ha demostrado que esta lipemia posprandial no sólo incrementa parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo si no que es capaz también de alterar la función vascular.

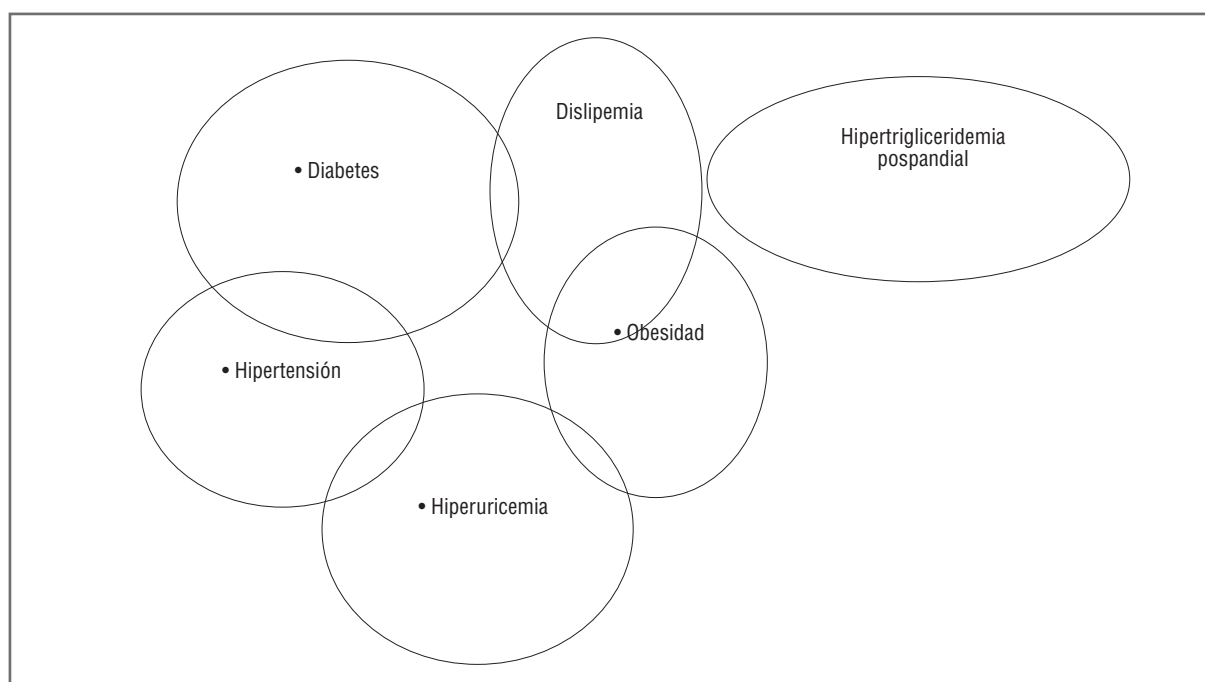


FIGURA 3. Relación entre la lipemia posprandial y los componentes del síndrome metabólico.

Incluso en los últimos años se está confirmando que los triglicéridos posprandiales tienen mayor asociación con el riesgo vascular que los basales.

A la vista de todos estos hechos, sin embargo nos encontramos con la paradoja de que no tenemos ningún instrumento clínico estandarizado para valorar la lipemia posprandial. Si estamos con-

vencidos de la importancia de esta variable, y parece que la comunidad científica lo está, hará falta urgentemente estandarizar un test de sobrecarga grasa (de forma similar a lo que se hizo con la sobrecarga oral de glucosa) y que este test nos sirva para valorar con un mayor rigor el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohn JS. Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. *Clin Lab Med*. 2006 Dec; 26 (4): 773-86.
2. Patsch W, Esterbauer H, Foger B, Patsch JR. Postprandial lipemia and coronary risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2000 May; 2 (3): 232-42.
3. Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2004; 11 (6): 322-9.
4. Castro-Cabezas M. Postprandial lipaemia in familial combined hyperlipidaemia. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31 (5): 1090-3.
5. Tushuizen ME, Diamant M, Heine R J. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2005; 81: 1-6.
6. Cardona F, Morcillo S, Gonzalo-Marin M, Tinahones FJ. The apolipoprotein E genotype predicts postprandial hypertriglyceridemia in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (5): 2972-5.
7. Pettit DS, Cureton KJ. Effects of prior exercise on postprandial lipemia. A quantitative review. *Metabolism*. 2003; 52: 418-24.
8. Jackson KG, Knapper-Francis JM, Morgan LM, Webb DH, Zampelas A, Williams CM. Exaggerated postprandial lipaemia and lower post-heparin lipoprotein lipase activity in middle-aged men. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Oct; 105 (4): 457-66.
9. van Oostrom AJ, Real JT, Carmena R, Ascaso JF, Castro Cabezas M. Daylong triglyceridaemia in healthy Mediterranean and northern European subjects. *Neth J Med*. 2004 Sep; 62 (8): 279-85.
10. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2003; 11: 1480-7.
11. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 507-13.
12. Ascaso JF, Romero P, Real JT, et al. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003; 14: 101-106.
13. Tinahones JF, Pérez-Lindón G, C-Soriguer FJ, et al. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Apr; 82 (4): 1188-91.
14. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, et al. The elevated prevalence of apolipoprotein E2 in patients with gout is associated with reduced renal excretion of urates. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Mar; 42 (3): 468-72.
15. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, et al. Contribution of polymorphisms in the apolipoprotein AI- CIII-AIV cluster to hyperlipidaemia in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan; 64 (1): 85-8.
16. Patsch W, Esterbauer H, Foger B, Patsch JR. Postprandial lipemia and coronary risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2000 May; 2 (3): 232-42.
17. Cardona F, Morcillo S, Gonzalo-Marin M, Garrido-Sánchez L, Macías-González M, Tinahones FJ. Pro12Al polymorphism of the PPAR gamma gene is associated with postprandial hypertriglyceridaemia in non E3/E3 patients with the metabolic syndrome. *Clin Chem*; 2006 52 (10): 1920-5.
18. Cardona F, Tinahones FJ. Relation Of Postprandial Hypertriglyceridemia with Insulin Resistance in Patients with the Metabolic Syndrome. *Postprandial hypertriglyceridemia & metabolic syndrome*. *Endocrinología y Nutrición*. 2006; 53 (5): 345-52.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16; 285 (19): 2486-97.
20. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16; 287 (3): 356-9.

21. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev.* 1999 Oct; 20 (5): 649-88.
22. van Oostrom AJ, Rabelink TJ, Verseyden C, et al. Activation of leukocytes by postprandial lipemia in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2004 Nov; 177 (1): 175-82.
23. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr.* 2005 Jan; 93 (1): 3-9.
24. Zilversmit DB. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. *Circ Res.* 1973; 33: 633-8.
25. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem.* 1995; 41: 153-8.
26. Kusterer K, Pohl T, Fortmeyer HP, et al. Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endotheliumdependent vasodilatation in rats. *Cardiovasc Res J.* 1999; 42: 783-93.
27. de Koning EJ, Rabelink TJ. Endothelial function in the post-prandial state. *Atheroscler Suppl.* 2002; 3: 11-6.
28. Gill JM, Caslake MJ, McAllister C, et al. Effects of short-term detraining on postprandial metabolism, endothelial function, and inflammation in endurance-trained men: dissociation between changes in triglyceride metabolism and endothelial function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (9): 4328-35.
29. Gradek WQ, Harris MT, Yahia N, Davis WW, Le NA, Brown WV. Polyunsaturated fatty acids acutely suppress antibodies to malondialdehyde-modified lipoproteins in patients with vascular disease. *Am J Cardiol* 2004; 93 (7): 881-5.
30. Bowen PE, Borthakur G. Postprandial lipid oxidation and cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6 (6): 477-84.
31. Porter M, Pearson DJ, Suárez-Méndez VJ, Blann AD. Plasma, platelet and erythrocyte glutathione peroxidases as risk factors in ischemic heart disease in man. *Clin Sci.* 1992; 83: 343-5.
32. Lapenna D, de Gioia S, Ciofani G, et al. Glutathione-related antioxidant defenses in human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1998; 97: 1930-4.
33. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in hemodialysis patients. *Nephron.* 1999; 81: 278-83.
34. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes.* 2004; 53 (3): 701-10.
35. Moers A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Chylomicrons induce E-selectin and VCAM-1 expression in endothelial cells. *Exp Clin Endocrinol Diab.* 1997; 105 (suppl 2): 35-7.
36. Lundman P, Tornvall P, Nilsson L, Pernow J. A triglyceride-rich fat emulsion and free fatty acids but not very low density lipoproteins impair endotheliumdependent vasorelaxation. *Atherosclerosis.* 2001; 159: 35-41.
37. Kovacs I, Toldy E, Abel T, Tarjan J, Csaszar A. The effect of ciprofibrate on flow-mediated dilation and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Endothelium.* 2005 Jul-Aug; 12 (4): 179-83.
38. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al. Postprandial endothelial function in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1145-50.
39. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis.* 2001; 155: 517-23.
40. Anderson RA, Evans ML, Ellis GR, et al. The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2001; 154: 475-83.
41. Manuel-y-Keenoy B, Van Campenhout A, Aerts P, et al. Time course of oxidative stress status in the postprandial and postabsorptive states in type 1 diabetes mellitus: relationship to glucose and lipid changes. *J Am Coll Nutr.* 2005; 24: 474-85.
42. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation.* 2005; 111 (19): 2518-24.
43. Ursini F, Sevanian A. Postprandial oxidative stress. *Biol Chem.* 2002; 383: 599-605.
44. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004; 114: 1752-61.
45. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of α -lipoic acid. *Diabetes.* 2001; 50: 404-10.
46. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes.* 1998; 47: 1562-9.
47. Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest.* 1997; 99: 144-50.
48. Gofman JW, Lindgren F. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science.* 1950; 111: 166-71.

49. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979; 60: 473-85.
50. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, et al. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation*. 1999; 100: 723-8.
51. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med*. 1999; 246: 341-55.
52. Speidel MT, Booyse FM, Abrams A, et al. Lipolyzed hypertriglyceridemic serum and triglyceride-rich lipoprotein cause lipid accumulation in and are cytotoxic to cultured human endothelial cells. High density lipoproteins inhibit this cytotoxicity. *Thromb Res*. 1990; 58: 251-64.
53. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol*. 1992; 70 (Suppl): 3H-9H.
54. Hokansen JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of HDL cholesterol, a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996; 3: 213-9.
55. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects of oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta*. 2006; 367: 36-47.
56. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Feingold KR. The role of dietary oxidized cholesterol and oxidized fatty acids in the development of atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res*. 2005 Nov; 49 (11): 1075-82.
57. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Grunfeld C, Feingold KR. Oxidized cholesterol in the diet accelerates the development of atherosclerosis in LDL receptor- and apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Mar; 20 (3): 708-14.
58. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Feingold KR. Oxidized cholesterol in the diet accelerates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Jun; 18 (6): 977-83.
59. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr*. 2005 Jan; 93 (1): 3-9.
60. Jagla A, Schrezenmeir J. Postprandial triglycerides and endothelial function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109 (4): S533-47.
61. Frayn KN. Insulin resistance, impaired postprandial lipid metabolism and abdominal obesity. A deadly triad. *Med Princ Pract*. 2002; 11 (Suppl 2): 31-40.
62. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007 Jul 18; 298 (3): 309-16.

[r e v i s i ó n]

Fístula enteral; manejo clínico

José Antonio Irlés Rocamora, Cristina Torres Arcos

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla.

Palabras clave

Fístula de sistema digestivo, fístula enterocutánea, fístula intestinal, fístula enteral, somatostatina, octreótido, nutrición, terapia de presión negativa en heridas, terapia de cierre asistido por vacío

>> RESUMEN

Las fístulas enterocutáneas son una complicación de la cirugía abdominal, aunque pueden ocurrir por otras causas pero, la enfermedad inflamatoria intestinal. Es un cuadro relativamente raro, se asocia con una morbilidad elevada, principalmente en relación con otras complicaciones asociadas como la sepsis, y plantea un importante reto a cirujanos, gastroenterólogos y otros profesionales. El cierre espontáneo ocurre en un 30% de los casos, siendo necesario recurrir a la cirugía cuando fracasa el tratamiento conservador, que es el indicado en primera instancia.

El diagnóstico precoz, la estabilización clínica inicial con medidas de soporte agresivas y la adecuada temporización de la cirugía, en caso necesario, condicionan de forma significativa el pronóstico. La desnutrición es frecuente. La forma tradicional de soporte nutricional es la nutrición parenteral, y aunque la restricción de la ingesta oral y el "reposo intestinal" son principios que se aplican con frecuencia, no hay evidencia de que esta práctica produzca un aumento de la tasa de cierre de la fístula. La nutrición enteral debe emplearse

si es posible como forma exclusiva o complementaria de nutrición en pacientes estables. La somatostatina y sus análogos, la terapia biológica en casos de enfermedad de Crohn y el cierre asistido por vacío facilitan el cuidado de la piel y reducen el tiempo de cierre de la fístula y la estancia hospitalaria.

Algunos tipos de fístulas como las de localización proximal, de alto débito y con trayectos múltiples, siguen asociándose con una elevada mortalidad a pesar de la evolución de las medidas de soporte y los avances de la cirugía.

>> ABSTRACT

Enterocutaneous fistulae are a complication of abdominal surgery although they may be due to causes different from inflammatory bowel disease. Although being a relatively rare condition, they are associated to high morbimortality, mainly related to other complications such as sepsis, and they represent an important challenge to surgeons, gastroenterologists, and other medical professionals. Spontaneous closure occurs in 30% of the cases, and surgery is needed when conservative management fails, which is the one firstly indicated.

Early diagnosis, initial clinical stabilization with aggressive supportive care, and appropriate timing of the surgery, if needed, significantly condition the prognosis. Hyponutrition is common. The traditional kind of nutritional support is parenteral nutrition, and although oral intake restriction and "intestinal

Correspondencia:

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Ctra. de Cádiz, sn. 41014 Sevilla. E-mail: josea.irlés.sspa@juntadeandalucia.es. Teléfono: 955 015 858.

rest" are frequently applied measures there is no evidence showing that these measures lead to an increased rate of fistula closure. If possible, enteral nutrition should be used as an exclusive or complementary way of nutrition in stable patients. Somatostatin and its analogues, immunosuppressive agents, and vacuum-assisted closure promote skin care, reduce the time for fistula closure and hospital stay. Some types of fistulas such as those proximally located, high-output fistulas, and those with multiple tracts are still associated with a high mortality rate in spite of the advances in supportive measures and surgery.

>> INTRODUCCIÓN

Las fístulas enterocutáneas son una complicación temida de la cirugía abdominal, aunque pueden ocurrir por otras causas. En un 75%-85% de los casos las fístulas ocurren en el postoperatorio como consecuencia de lesión intestinal, enterotomía inadvertida o fuga anastomótica¹. Su incidencia es muy variable dependiendo tanto de la habilidad del cirujano como de factores relativos al paciente, especialmente en casos de neoplasia o de enfermedad inflamatoria intestinal. Sólo un 15%-25% de las fístulas se forman espontáneamente, principalmente a consecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal, que es la causa más frecuente en el mundo occidental de fístulas no relacionadas con la cirugía, siendo menos frecuentes las debidas a diverticulitis, trauma, radioterapia, isquemia intestinal o neoplasias².

Tradicionalmente, las fístulas enterocutáneas se han asociado con una morbimortalidad elevada, principalmente en relación con la sepsis que se presenta como complicación asociada, aunque también por trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos que complican el curso clínico. Aunque la mortalidad se ha reducido considerablemente en los últimos años, se mantiene alrededor de un 20%, porcentaje desproporcionadamente elevado en comparación con el de otros problemas quirúrgicos; y sigue planteando un reto difícil para cirujanos, gastroenterólogos y otros profesionales implicados en el tratamiento de estos pacientes.

Las fístulas enterocutáneas son una comunicación anormal entre el tracto gastrointestinal y la piel. La localización más frecuente es el intestino delgado, seguido por el colon, el estómago, el duodeno, el tracto biliar y el páncreas. (Tabla I).

La literatura disponible presenta algunos protocolos basados en la evidencia (MBE), pero la mayoría de las publicaciones son revisiones retrospectivas, aunque se trata de series amplias de centros especializados y con experiencia en su

Tabla I. LOCALIZACIÓN DE LA FÍSTULA EN 174 PACIENTES. (MARTÍNEZ JL, 2007)

| | |
|-------------------|-------------|
| Intestino delgado | 90 (51,7%) |
| Yeyuno | 48 |
| Íleon | 42 |
| Colon | 50 (28,7%) |
| Otras | 34 (19,55%) |

manejo clínico. En cuanto a la forma óptima de soporte nutricional, si bien se han realizado ensayos clínicos con diferentes terapias, la información es escasa, por la rareza del cuadro y las dificultades inherentes al diseño de los estudios.

En esta revisión se tratarán exclusivamente las fístulas de intestino delgado y colon, por representar la situación clínica más frecuente y de mayor dificultad de manejo clínico. Además de las medidas tradicionales, como las de manejo de la sepsis y de soporte metabólico y nutricional, se revisa el papel de la somatostatina y análogos, así como el de las nuevas terapias centradas en algunas situaciones particulares como los inmunosupresores en la enfermedad inflamatoria intestinal y la terapia de presión negativa en dehiscencias y heridas abiertas.

>> PRINCIPIOS GENERALES DE MANEJO

El objetivo es el cierre de la fístula con la menor morbilidad y mortalidad (Figura 1). El cierre espontáneo ocurre en un 20%-75% de los casos (Tabla II), siendo necesario recurrir a la cirugía cuando fracasa el tratamiento conservador, que es el indicado en primera instancia. El diagnóstico precoz, la estabilización clínica inicial con medidas de soporte agresivas y la adecuada temporización de la cirugía (Tabla III) condicionan de forma significativa el pronóstico³.

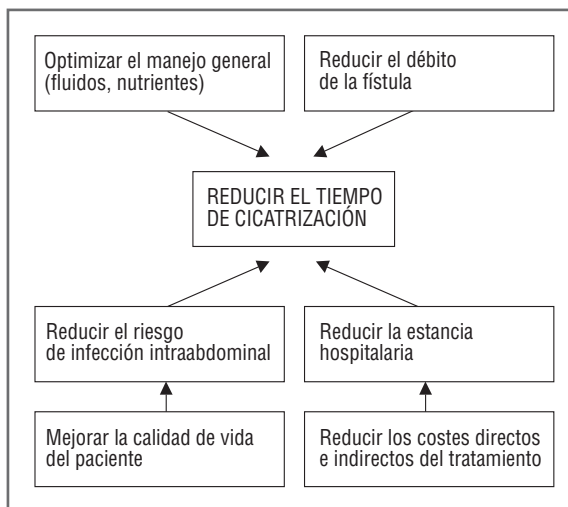


FIGURA 1. Objetivos en el tratamiento de la fístula enteral (modificado de Hesse, 2001).

drenaje inicial. Probablemente sea porque el orificio fistuloso esté parcialmente obstruido con esfacelos, o bien porque no se realizan maniobras adecuadas para identificar la fuga.

En el curso del postoperatorio de cirugía abdominal, el cambio en el aspecto de un drenaje o un débito mayor de 50 ml deben ponernos sobre aviso en cuanto a la aparición de una dehiscencia de sutura y a la posible aparición de una fístula¹.

La localización puede hacerse con técnicas de imagen; inyección de contraste a través de un catéter, administración de contraste baritado o TAC con contraste, como paso previo a la implantación de un catéter de drenaje, si es posible.

Tabla II. EVOLUCIÓN A CIERRE ESPONTÁNEO DE LA FÍSTULA

| Autor | Cierre espontáneo | Total casos | Comentario |
|------------------|-------------------|-------------|---------------------------------|
| Campos, 1999 | 31% | 188 | Incluye fístula pancreatobiliar |
| Li, 2003 | 37% | 1.168 | |
| Hollington, 2004 | 20% | 277 | Tasa alta de EII* (52%) |
| Haffejee, 2004 | 75% | 494 | Todas de alto débito |
| Martínez, 2007 | 37% | 174 | |

* EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla III. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE FÍSTULAS DE ALTO DÉBITO

1. Resucitación agresiva
2. Control de la fístula/protección de la piel
3. Soporte nutricional
4. Caracterización de la fístula (radiología, biopsia)
5. Vigilancia de la sepsis
6. Cirugía definitiva

La sepsis oculta es con frecuencia la manifestación inicial, originada por una respuesta inflamatoria sistémica, en relación con la fuga de contenido intestinal. El manejo inicial, por tanto, incluye el control precoz de la sepsis, así como la identificación de su origen, con la localización y el drenaje de los posibles abscesos o vertidos en la cavidad peritoneal o retroperitoneal, la resucitación agresiva con fluidos, con especial atención a los trastornos hidroelectrolíticos, el manejo de antibióticos, el soporte nutricional, el control del débito de la fístula y el cuidado de la piel.

Manejo inicial

El reconocimiento de una fístula es el primer paso a seguir en el manejo. Sólo el 26% de las fístulas están identificadas como tales en el momento del

La caracterización de la fístula no sigue un esquema aceptado universalmente. Con frecuencia se hace según la localización anatómica (proximal o distal, simple o compleja, y presencia o ausencia de obstrucción distal). El drenaje de las coleccio-

nes puede lograrse en la mayoría de los casos bajo control ecográfico o con TAC.

Un dato importante en la caracterización es la cuantificación del débito fistuloso. Generalmente se consideran de alto débito las de más de 500 ml/día. El cuidado de la piel que rodea la fístula es importante para evitar la irritación que provoca el contenido intestinal, y que dificulta la colocación de dispositivos que permiten la protección de la piel y la recogida y cuantificación exacta del débito fistuloso. Con personal de Enfermería experto pueden lograrse resultados sorprendentes. Aunque es evidente que la tasa de cierre espontáneo es mayor en las fístulas de bajo débito, no está claro que reducir el débito de la fístula promueva el cierre espontáneo de la misma.

Estabilización metabólica

Los principios generales de soporte son similares a los del intestino corto^{4,5}. Inicialmente debe realizarse un balance de fluidos, con una cuantificación del débito de la fístula. En fístulas de alto débito es frecuente la hiponatremia y la deshidratación. Las pérdidas de cloro, potasio y bicarbonato dependen de la localización de la fístula.

En principio debe mantenerse al paciente con dieta absoluta y suero salino IV en cantidad suficiente para su rehidratación y para reducir la sensación de sed. Se añadirán potasio y magnesio según las necesidades. Puede mantenerse la rehidratación IV con un aporte extra de 1 litro sobre las pérdidas hídricas medidas.

Una vez que el paciente se encuentre estable, pueden introducirse líquidos orales, preferiblemente soluciones rehidratantes orales, hasta 1 litro al día. No deben administrarse agua ni líquidos hipotónicos por vía oral, ya que éstos aumentan las pérdidas de sodio por el estoma, al provocar la secreción de sodio hasta alcanzar una concentración de unos 100 mMol/l en la luz intestinal.

La solución rehidratante de la OMS para el cólera contiene 90 mMol/l de sodio, además de glucosa, citrato y bicarbonato, y se usa con frecuencia. Algunos estudios sugieren que una concentración de 120 mMol/l de sodio, proporciona una reabsorción óptima del mismo, manteniendo aún una palatabilidad aceptable. La adición de glucosa o polímeros de glucosa en estas soluciones mejora la reabsorción de sodio, comparada con

una solución de agua y cloruro sódico. En general, las soluciones rehidratantes orales deportivas contienen sodio en concentración inferior a la recomendada.

Se administran dosis altas de inhibidores de la motilidad, como loperamida 40 mg/día o codeína 30 mg/día. Pueden administrarse 30 minutos antes de la ingesta. La loperamida en dosis de 2-8 mg/6 h se usa de preferencia, por carecer de los efectos sedantes de la codeína. Como la loperamida tiene circulación enterohepática, que está alterada en estos pacientes, puede ser necesario usar dosis más elevadas que las habituales. Para reducir la secreción gástrica pueden utilizarse antagonistas de los receptores H₂ o inhibidores de la bomba de protones, cuando las pérdidas por el estoma superan a la ingesta oral de líquidos.

Somatostatina y análogos

La somatostatina se ha utilizado desde la década de los 80 para el control del débito de las fístulas enterales por sus efectos inhibidores de la secreción gástrica, pancreática e intestinal. Su vida media corta, 1,1-3 min, obliga a la administración en perfusión IV continua.

Los análogos de la somatostatina octreótido y lanreótido tienen una vida media más larga; para el octreótido 90-120 min, lo que permite su administración subcutánea, 100 µg, dos o tres veces al día, y su utilización en pacientes ambulatorios. La secreción disminuye tras cada dosis, pero comienza a aumentar pasadas 4 horas. La somatostatina en perfusión no presenta el inconveniente de la fluctuación de la secreción gastrointestinal. Debe administrarse en *bolus* de 250 µg, seguido de perfusión de 250 µg/hora. Al finalizar el tratamiento, en las últimas 48 horas, se reduce la dosis a 125 µg/hora, ya que la interrupción brusca de la perfusión da lugar a un efecto rebote con aumento de la secreción, reduciendo así su eficacia.

Los beneficios potenciales de la somatostatina son la reducción del débito de la fístula, que facilita el manejo y el confort de los pacientes. Son escasos los efectos adversos a corto plazo, como diarrea, rubefacción, taquicardia, dolor abdominal e hiperglucemia.

En una revisión reciente⁶ de cinco estudios controlados con somatostatina, todos demostraron una reducción del tiempo de cierre de la fístula.

De dos estudios con octreótido, uno demostró la reducción del tiempo de cierre⁷. Leandros y cols. comparan somatostatina y octreótido en 51 pacientes con fístulas gastrointestinales y pancreáticas. La tasa de cierre fue del 84% con somatostatina, 65% con octreótido y 27% en el grupo control (P= 0,07). La estancia hospitalaria fue de 21,6, 27,0 y 31,5 días, respectivamente, siendo coste-efectivo el tratamiento tanto con somatostatina como con octreótido, cuando se comparó con el grupo control⁸. Sin embargo, el escaso número de publicaciones no permite obtener conclusiones firmes.

El uso rutinario de la somatostatina y análogos sigue siendo controvertido; aunque hay datos que indican una reducción del tiempo de cierre de la fístula⁹, hay poca evidencia del aumento de la probabilidad del cierre espontáneo de la misma⁶ (Tabla IV).

Soporte nutricional

Los primeros pacientes quirúrgicos que se beneficiaron de la nutrición parenteral a finales de la década de los 60 fueron pacientes con fístulas

intestinales, que de otro modo hubieran fallecido al permanecer durante semanas o meses en situación de ayuno. Sin embargo, la aparición de esta medida de soporte, aunque ha permitido la superación de periodos prolongados de ayuno, y una mayor tasa de cierre espontáneo, no ha supuesto un descenso significativo de la mortalidad con respecto a la de los años 70¹²⁻¹⁴.

La desnutrición es frecuente y, aunque la restricción de la ingesta oral y el "reposo intestinal" son principios que se aplican con frecuencia, no hay evidencia que esta práctica produzca un aumento de la tasa de cierre de la fístula, y es probable que aumente las complicaciones. La nutrición enteral debe emplearse si es posible (Figura 2). Actualmente sólo un 7% de los pacientes no precisan soporte nutricional y pueden comer hasta el momento de realizar la cirugía en una fístula persistente¹⁵.

La nutrición parenteral total (NPT) es el tratamiento aceptado generalmente, aunque hay estudios en fístulas distales que indican el cierre de hasta un 88,5% con nutrición enteral (NE). En general se acepta que pueden utilizarse las fórmulas de NE siempre que los nutrientes no sean eliminados de

Tabla IV. SOMATOSTATINA Y OCTREÓTIDO EN FÍSTULAS ENTERALES (MODIFICADO DE LLOYD, 2006)

| Autor | Tratamiento | N.º casos | Cierre (%) | Tiempo hasta el cierre (días) |
|------------------------|---------------|-----------|------------|-------------------------------|
| Sitges-Serra, 1993 | Somatostatina | 13 | 78 | 2-7 |
| | Control | 7 | 19 | |
| Torres, 1992 | Somatostatina | 20 | 85 | 14 |
| | Control | 10 | 81 | 20 |
| Leandros, 2004 | Somatostatina | 19 | 84 | - |
| | Octreótido | 17 | 65 | - |
| | Control | 15 | 27 | |
| Hernández Aranda, 1996 | Octreótido | 40 | 65 | 18 |
| | Control | 45 | 58 | 27 |
| Jamil, 2004 | Octreótido | 16 | 94 | - |
| | Control | 17 | 82 | |
| Sancho, 1995 | Octreótido | 14 | 57 | 20 |
| | Control | 17 | 35 | |
| Scott, 1993 | Octreótido | 11 | 9 | |
| | Control | 8 | 38 | |



FIGURA 2. Fistuloclixis. Infusión de nutrición enteral y de contenido biliar en el segmento distal de la fístula. El contenido biliar procede del drenaje del segmento proximal.

modo ostensible por la fístula. Probablemente, si el débito aumenta por encima del 10% del débito basal, debería usarse exclusivamente NPT.

En ciertos casos, la canalización de la fístula permite tanto la administración de NE por el segmento distal como la reinfusión de parte del contenido intestinal, evitando las complicaciones de la NPT prolongada¹⁶ (ver Figura 3). La fistuloclixis con una sonda de gastrostomía percutánea en el segmento distal de la fístula permitió la retirada de la NPT en 11/12 pacientes con fístula yeyunal o ileal¹⁷.

La suplementación oral en una serie de 74 casos permitió el cierre espontáneo de la mayoría (97%) de las fístulas de débito medio y bajo¹⁸. Li y cols., en una serie de 1168 casos, utilizaron la NPT sólo en el 13,6%, y curiosamente la mortalidad fue muy baja, del 5%, y la tasa de cierre espontáneo del 37%¹⁹. Hajafee y cols. utilizaron NPT en 143 casos, NPT y dieta fórmula en 237, y dieta químicamente definida en 51, con una duración de 54, 43 y 14 días, respectivamente, siendo la duración media del soporte nutricional de 47 días². Hollington y cols en 277 pacientes utilizaron NPT en 143, suplementos orales en 85, y NE en 26, 21 de ellos por sonda nasogástrica (SNG)²⁰.

En cuanto a la duración del soporte nutricional, el periodo con NE o NPT será probablemente el mismo: entre 4-6 semanas¹². En cuanto a la elección del tipo de soporte nutricional, puede emplearse el algoritmo (Figura 4). Los requerimientos nutricionales son elevados, hasta

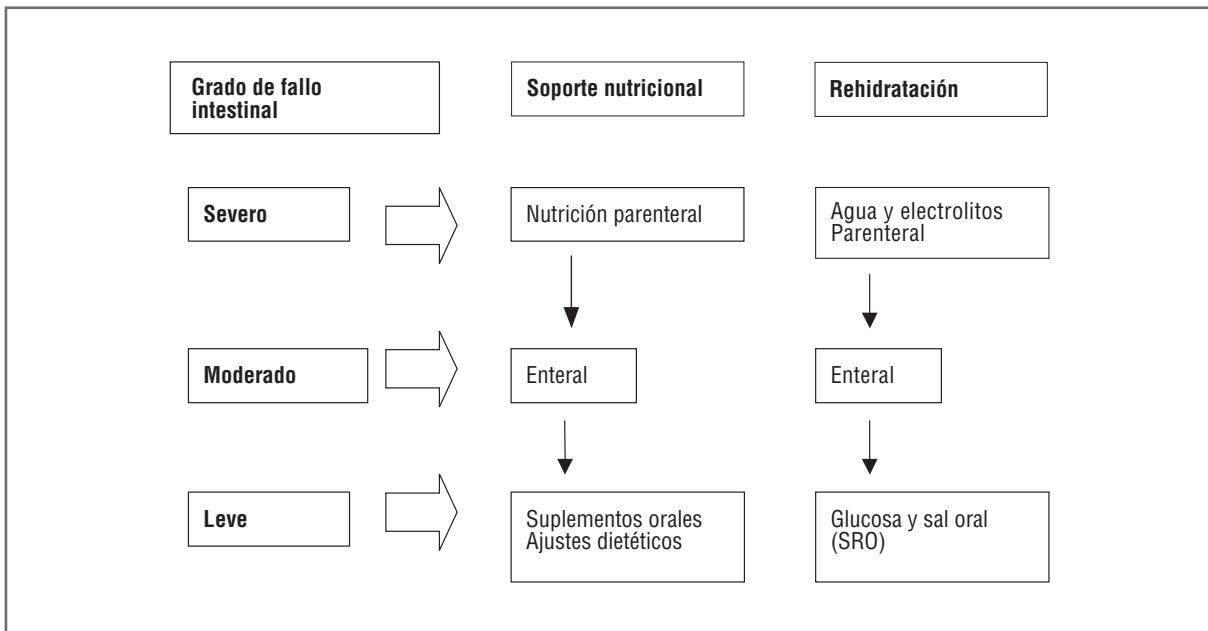


FIGURA 3. Severidad del fallo intestinal y tipo de soporte nutricional (modificado de Nithingale).

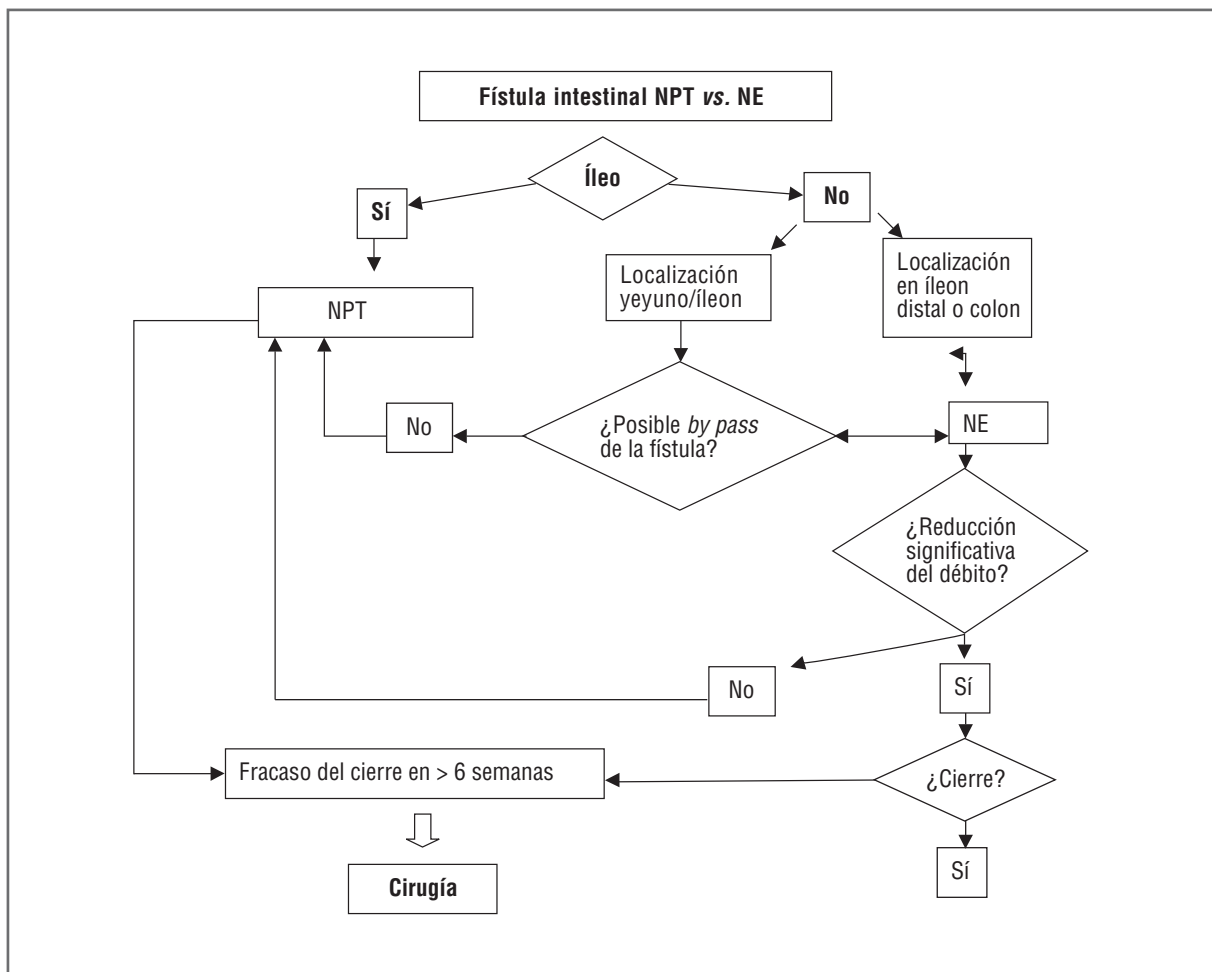


FIGURA 4. Nutrición enteral y nutrición parenteral en fístulas enterales (modificado de Ferreyra).

2g/kg/día de proteína, 10-15 mg de Zn por litro de débito, y el doble de las RDA de vitaminas y elementos traza.

Cirugía

La cirugía abdominal provoca una reacción inflamatoria, con adherencias firmes, especialmente si se añade una sepsis intraabdominal. Esta reacción es más intensa en el periodo de tiempo de 3 semanas a 3 meses después de la intervención. Realizar la cirugía definitiva antes de este tiempo aumenta el riesgo de recurrencia de la fístula³.

Es importante la temporización de la segunda intervención, pues afecta de modo significativo a las complicaciones y a la evolución.

La cirugía se plantea en pacientes médicamente estables, pasado un periodo de tiempo de varias semanas, que permita la resolución de la inflama-

ción en la cavidad peritoneal, la optimización del estado nutricional y la resolución de la infección residual. Algunos factores sugieren, ya desde el principio del cuadro clínico, la necesidad de cirugía diferida tras un tiempo de estabilización (Tabla V). Si la fístula permanece después de 2 meses de la primera intervención, el cierre espontáneo es improbable, por lo que debe plantearse el cierre quirúrgico²¹.

La cirugía comprende la laparotomía, la resección del intestino afectado y de la piel circundante, y la reanastomosis. Además se realiza con frecuencia una desfuncionalización temporal de la zona intervenida. En cuanto a los resultados de la cirugía, la tasa de recurrencia en los intervenidos es del 16%²² y, según Lynch y cols., en una serie de 205 pacientes, según la técnica elegida entre 16% con resección *vs.* 36% con sutura. En pacientes con enfermedad de Crohn la recurrencia es mayor (75 *vs.* 16%)³.

Tabla V. FACTORES QUE AFECTAN A LA EVOLUCIÓN DE LA FÍSTULA

| Influyen negativamente en el cierre espontáneo | Asociados con necesidad de cirugía |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Localización yeyunal • Fístulas múltiples • Sepsis • Alteración hidroelectrolítica * <p>(* En el momento del diagnóstico o del traslado.)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Alto débito • Localización yeyunal • Fístulas múltiples |
| Predicen el cierre espontáneo de la fístula | Asociados con mortalidad |
| <ul style="list-style-type: none"> • Etiología quirúrgica • Buena canalización distal • Intestino colindante sano • Trayecto simple, < 2 cm o no epitelizado • Defecto enteral pequeño (< 1 cm) • Bajo débito • Ausencia de comorbilidad | <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina sérica < 3,0 g/dl * • Alto débito • Alteración hidroelectrolíticas • Fístulas múltiples • Localización yeyunal • Sepsis • Trayecto fistuloso complejo <p>(* En el momento del diagnóstico o del traslado.)</p> |

>> FACTORES QUE CONDICIONAN EL PRONÓSTICO

La mortalidad de las fístulas disminuyó en los años 60 y 70, de un 45% a un 15%². Son factores que condicionan la mortalidad, la hipoalbuminemia al inicio del cuadro, el alto débito de la fístula y las alteraciones hidroelectrolíticas de difícil control^{2,22}.

La posibilidad de cierre espontáneo es mayor en las fistulas de causa posquirúrgica, de bajo débito y sin complicaciones asociadas²³. El resto de los factores que se asocian con el cierre espontáneo o la necesidad de cirugía se exponen en la tabla V.

El pronóstico de una fístula es peor en pacientes con neoplasias. En una serie de 76 pacientes la mortalidad por sepsis fue de 21 (27%) y la mortalidad por otros motivos de 3 (3,9%); se resolvieron espontáneamente 41 (53,9%), siendo el tiempo medio de evolución hasta la resolución de 20 días; 11 pacientes (14,4%) requirieron cirugía²⁴.

En el cáncer colorrectal la aparición de una fístula no sólo afecta al pronóstico inmediato; también la supervivencia a largo plazo esta disminuida en el caso de una dehiscencia anastomótica. La supervivencia a 5 años fue 44,3% vs. 64,0%, de modo

independiente de otros factores como la edad, la cirugía urgente o el estadiaje²⁵.

>> MEDIDAS ESPECÍFICAS

Terapias biológicas en enfermedad de Crohn

El infliximab es un anticuerpo monoclonal con elevada especificidad para el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y se considera un tratamiento efectivo para la enfermedad de Crohn de intensidad moderada severa, y para la enfermedad de Crohn fistulizante refractaria a la terapia convencional, con un nivel de evidencia 1B²⁶.

En el ensayo ACCENT I no se incluyeron casos con fístulas, pero en el ACCENT II se incluyeron 192 casos; considerando como criterio de efectividad la reducción de al menos un 50% del número de fístulas, el tratamiento prolongado con infliximab produjo una reducción significativa del número de fístulas a las 54 semanas (36 vs. 19%) y la necesidad de procedimientos quirúrgicos se redujo en un 51%. Si bien se trataba de fístulas de localización rectal en un porcentaje elevado²⁶. Los resultados son peores cuando se trata de fístulas que aparecen en el postoperatorio y que presentan factores que no sugieren el cierre espontáneo

de la fístula, pero aun así el tratamiento con anticuerpos monoclonales se debe intentar en la enfermedad fistulizante antes de decidir la reintervención quirúrgica, dada la alta tasa de recurrencia que suelen presentar estos pacientes.

Con otras terapias biológicas con certilimumab y Adalimumab existe menor experiencia clínica²⁷. El tacrolimus se ha empleado en la enfermedad de Crohn con fístula perianal, apreciándose una mejoría, pero no la remisión de las fístulas²⁸.

>> TERAPIA DE CIERRE ASISTIDO POR VACÍO (VAC)

La terapia de presión negativa (NPT) o cierre asistido por vacío (VAC) es una técnica eficaz para estimular la cicatrización por segunda intención. La técnica, que está diseñada para reducir el edema en los tejidos y disminuir la presión de retorno, aumenta la perfusión tisular estimulando el tejido de granulación y la angiogénesis. Se ha utilizado para acelerar la cicatrización de heridas y preparar el lecho de la herida para la cirugía, en diferentes tipos de heridas: subagudas (dehiscencias) o en procesos agudos (abdomen abierto), (ver Figura 5) infectadas, secundarias a diabetes y

heridas en los miembros inferiores. Aunque se usa desde 1997, la evidencia de su efectividad clínica aún no está clara, según una revisión sistemática del grupo de trabajo de heridas de Cochrane²⁹.

La terapia VAC facilita el cuidado de heridas dehiscentes fistulizadas. En una serie de 15 heridas dehiscentes fistulizadas no tributarias de cirugía, se logró el cierre espontáneo en el 100% de aquellas que no presentaban mucosa intestinal visible, fracasando el tratamiento en las que presentaban mucosa intestinal visible³⁰. En otra serie de 3 casos, con débito moderado o alto, también se logró el cierre de la fístula, facilitando la protección de la piel y el tratamiento conservador³¹. Por otra parte, la terapia VAC en heridas dehiscentes puede producir como complicación, aunque de forma esporádica, una fístula enteral de bajo débito³². Como esquema de actuación puede seguirse el del Hospital de Getafe (Figura 6).

Cierre con adhesivos

Se ha empleado un adhesivo de gelatina resorcina en fístulas refractarias en 1 caso aislado y también la embolización con Gelfoam® dirigida por control radiológico en 3 casos³³.

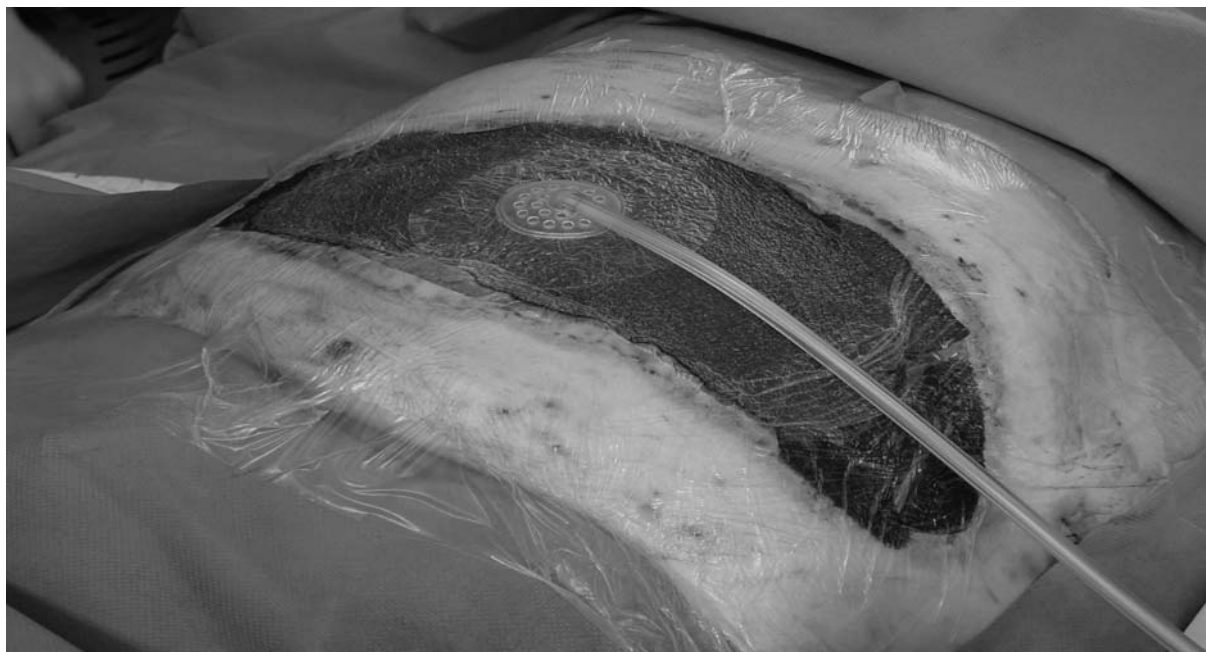


FIGURA 5. Abdomen abierto con sistema cierre asistido por vacío (VAC).

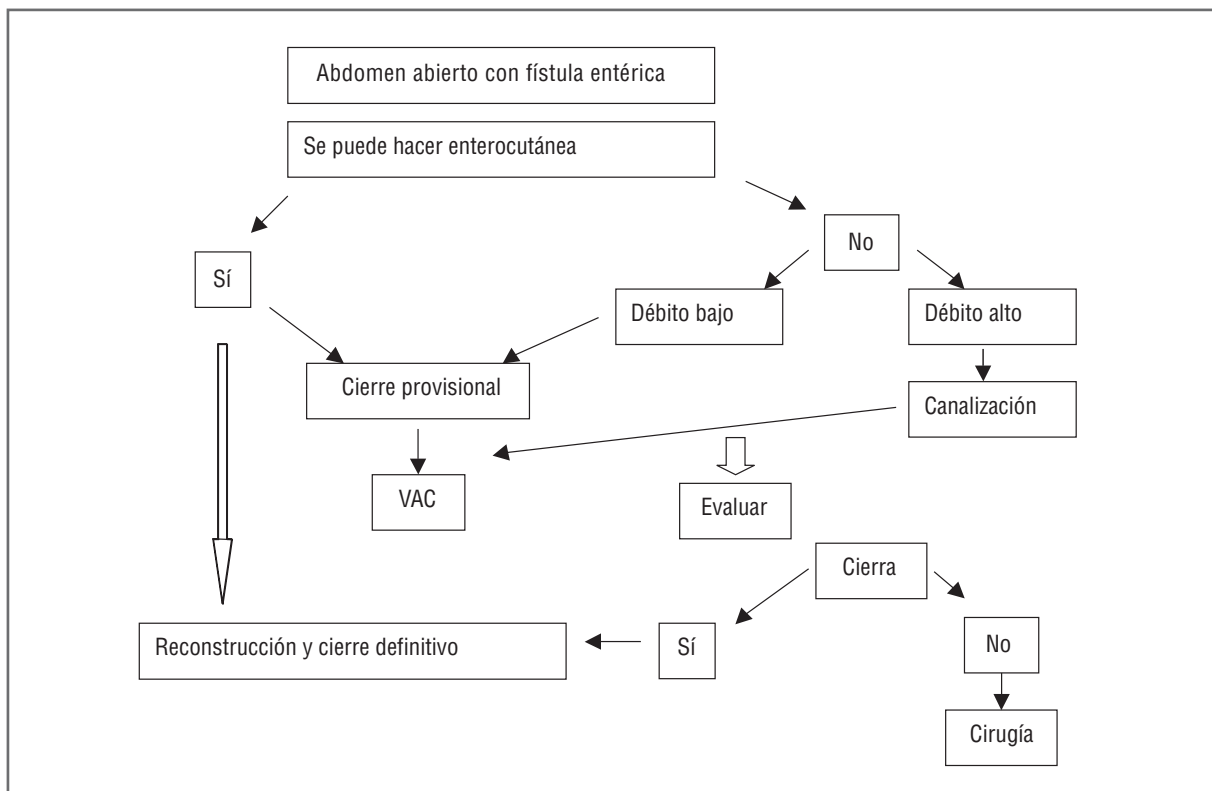


FIGURA 6. Terapia de cierre asistido por vacío (VAC) en abdomen abierto con fístula entérica (modificado del protocolo del Servicio de Cirugía. Hospital de Getafe).

BIBLIOGRAFÍA

- Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am.* 1996; 76: 1009-18.
- Haffejee AA. Surgical management of high output enterocutaneous fistulae: a 24-year experience. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7: 309-16.
- Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ, Connor JT, Remzi FH, Fazio VW. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg.* 2004; 240 (5): 825-31.
- Nightingale J. The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62: 703-10.
- Nightingale J, Woodward JM; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut.* 2006; 55 (Suppl 4): iv1-12.
- Hesse U, Ysebaert D, de Hemptinne B. Role of somatostatin-14 and its analogues in the management of gastrointestinal fistulae: clinical data. *Gut.* 2001; 49 (Suppl 4): iv11-21.
- Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, Franch G, Oliva A, Gubern JM, Sitges-Serra A. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 1995; 82 (5): 638-41.
- Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, Konstadoulakis MM. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol.* 2004; 18 (5): 303-6.
- Torres AJ, Landa JJ, Moreno-Azcoita M, et al. Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas. A multicenter trial. *Arch Surg.* 1992; 127: 97-9.
- Sitges-Serra A, Guirao X, Pereira JA, Nubiola P. Treatment of gastrointestinal fistulas with Sandostatín. *Digestion.* 1993; 54 (Suppl 1): 38-40.
- Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Flores-Ramírez LA, Avalos-Huante R, Magos-Vázquez FJ, Ramírez-Barba EJ. Treatment of enterocutaneous fistula with or without octreotide and parenteral nutrition. *Nutr Hosp.* 1996; 11 (4): 226-9.

12. Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. *Ann Surg*; 1979; 190: 189-202.
13. Edmunds LH, Williams GM, Welch GE. External Fistulas Arising From the Gastrointestinal Tract. *Ann Surg*. 1960; 152: 445.
14. Ferreyra ME. Enteral or parenteral nutrition for the treatment of postoperative gastrointestinal fistulae: a decision-making process. *Nutrition*. 2002; 18: 196-8.
15. Lloyd DAJ, Gabe SM, Windsor ACJ. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg*. 2006; 93: 1045-55.
16. Ham M, Horton K, Kaunitz J. Fistuloclysis: case report and literature review. *Nutr Clin Pract*. 2007 Oct; 22 (5): 553-7.
17. Teubner A, Morrison K, Ravishankar HR, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Fistuloclysis can successfully replace parenteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistula. *Br J Surg*. 2004 May; 91 (5): 625-31.
18. Medeiros AC, Aires-Neto T, Marchini JS, Brandão-Neto J, Valença DM, Egito ES. Treatment of postoperative enterocutaneous fistulas by high-pressure vacuum with a normal oral diet. *Dig Surg*. 2004; 21: 401-5.
19. Li J, Ren J, Zhu W, Yin L, Han J. Management of enterocutaneous fistulas: 30-year clinical experience. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116 (2): 171-5.
20. Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, Windsor AJ. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg*. 2004; 91 (12): 1646-51.
21. West MA. Conservative and operative management of gastrointestinal fistulae in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2000; 6: 143-7.
22. Martínez JL, Luque-de-León E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. Systematic Management of Postoperative Enterocutaneous Fistulas: Factors Related to Outcomes. *World J Surg*. 2007 Dec 5; (Epub ahead of print).
23. Campos AC, Andrade DF, Campos GM, Matías JE, Coelho JC. A multivariate model to determine prognostic factors in gastrointestinal fistulas. *J Am Coll Surg*. 1999; 188 (5): 483-90.
24. González-Ávila G, Quezada-Ramírez ME, Jiménez Pardo E, Bello-Villalobos H. Treatment results of enterocutaneous fistulae in patients with cancer. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005; 70 (2): 158-63.
25. Walker KG, Bell SW, Matthew JF, Mehanna D, Den OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2004; 240: 255-9.
26. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 862-9.
27. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 228-38.
28. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 125 (2): 380-8.
29. Evans D, Land L. Topical negative pressure for treating chronic wounds: a systematic review. *Br J Plast Surg*. 2001; 54: 238-42.
30. Gunn LA, Follmar KE, Wong MS, Lettieri SC, Levin LS, Erdmann D. Management of enterocutaneous fistulas using negative-pressure dressings. *Ann Plast Surg*. 2006 Dec; 57 (6): 621-5.
31. Cro C, George KJ, Donnelly J, Irwin ST, Gardiner KR. Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistulae. *Postgrad Med J*. 2002; 78 (920): 364-5.
32. Heller L, Levin SL, Butler CE. Management of abdominal wound dehiscence using vacuum assisted closure in patients with compromised healing. *Am J Surg*. 2006 Feb; 191 (2): 165-72.
33. Lisle DA, Hunter JC, Pollard CW, Borrowdale RC. Percutaneous gelfoam embolization of chronic enterocutaneous fistulas: report of three cases. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50 (2): 251-6.

[r e v i s i ó n]

Glutamina: puesta al día y controversias

Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Palabras clave

Glutamina, terapia con glutamina, uso terapéutico/glutamina, nutrición enteral, nutrición parenteral, contraindicaciones

>> RESUMEN

El aminoácido condicionalmente indispensable glutamina presenta un creciente interés en función de sus características metabólicas y nutricionales. Efectuamos una revisión enfocada a destacar los diferentes aspectos que se pueden extraer de la experiencia clínica acumulada en los últimos años. Para ello se repasan de manera somera algunos aspectos destacables de su metabolismo y se incide de forma especial en cuatro perspectivas diferentes: la primera se basa en las diferencias objetivadas en función de la vía de administración (sea esta parenteral y enteral), encontrándose que ambas son útiles y capaces de producir efectos clínicos beneficiosos por la glutamina en sí misma o por sus productos derivados como la arginina; la segunda en las situa-

ciones clínicas en las que la glutamina presenta una clara evidencia de beneficio clínico con alto nivel de recomendación destacándose el paciente con agresión traumática y el quemado crítico, pero sin poder obviar la agresión quirúrgica ni la séptica; en la tercera se trata el tema de la dosis adecuada considerándose que se debe aportar más de 0,3 g/kg/d y que la dosis quizás deba ser mas elevada si se emplea la vía enteral, mientras que en la cuarta se especula sobre la conveniencia o no de su aporte en algunas situaciones clínicas particulares como el fallo hepático, el fracaso renal o el trauma craneoencefálico.

>> ABSTRACT

The conditionally indispensable amino acid glutamine is focusing more and more interest due to its metabolic and nutritional characteristics. We undertook a review highlighting the different issues that may arise from the clinical experience cumulated in recent years. We briefly review some important aspects of its metabolism and a special focus is placed on four different perspectives: the first one is based on the differences observed according to the administration routes (either parenteral or enteral), showing that both are useful and able to produce beneficial clinical effects by glutamine itself or by its by-products such as arginine; the second one is based on the clinical conditions in which glutamine shows a clear evidence of its clinical benefit being highly recommended, such as in the patient with traumatic injury and in the critically burnt patient, as well as in surgical injury and septic injury; the third one is based on the appropriate dose, considering that 0.3 g/kg/day should be provided and that it may be that the dose should be higher with the enteral route; in the fourth one, the authors speculate on the convenience of glutamine intake in some particular clinical conditions such as liver failure, renal failure, or head trauma.

Correspondencia:

Abelardo García de Lorenzo y Mateos. Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. E-mail: agdl@telefonica.net.

>> INTRODUCCIÓN

La glutamina (Gln), aminoácido (AA) dispensable o “no esencial” según definiciones más antiguas, es el AA libre más abundante en el plasma y los tejidos orgánicos, a la par que la fuente de nitrógeno de muchas y variadas vías biosintéticas. Representa el 50% del total de AA del organismo y bajo condiciones fisiológicas es sintetizada en grandes cantidades. Pero se convierte en condicionalmente indispensable en pacientes con enfermedad catabólica y situaciones de estrés, ya que sus necesidades superan la producción endógena, afectando sobre todo a la estructura y función de las células de mucosa intestinal, páncreas, pulmón, endotelios, sistema inmune y tejidos lesionados. Su acción trófica sobre la mucosa intestinal y su contribución al efecto barrera son dos de sus principales efectos. Varios estudios han demostrado que sus niveles descienden tras cirugía mayor y enfermedad aguda grave, y que esos niveles bajos se han asociado con disfunción inmune y mayor mortalidad en pacientes bajo agresión grave.

>> ASPECTOS METABÓLICOS Y FUNCIONALES

La Gln se diferencia de otros AA en que tiene dos grupos amino: un grupo primario alfa-amino y un grupo amida adicional. Debido a la polaridad del grupo terminal amida, la Gln es rápidamente hidrolizada, produciendo glutamato y amonio. Este paso inicial en la degradación de la Gln es una reacción clave, regulada por la actividad de las enzimas glutaminasas, primordial en el intercambio de nitrógeno de todo el organismo. Es el componente principal para facilitar el transporte interorgánico de nitrógeno en los seres humanos, particularmente entre el músculo (principal lugar de síntesis de Gln) y el lecho esplácnico y el riñón (lugares principales en la captación de Gln). Solamente en el músculo esquelético, la Gln constituye más del 60% del conjunto total de AA libres, lo que representa a su vez más del 50% de los AA libres del organismo¹.

La Gln se sintetiza a partir de sus precursores, glutamato y amonio, en reacciones que requieren ATP y en las que participa la enzima glutamino-sintetasa. El músculo esquelético, que tiene altos niveles de esta enzima, es el principal lugar de producción orgánica de Gln, mientras que el intestino es el principal lugar de consumo de la misma y por ello tiene una alta actividad gluta-

minásica. No podemos olvidar que recientes trabajos de investigación demuestran que los pulmones tienen también la enzima glutamino-sintetasa, que es necesaria para la biosíntesis de Gln².

El paso metabólico —velocidad limitante— en la degradación de la Gln, a glutamato y amonio está catalizado por una glutaminasa fosfato-dependiente. La mayor parte de los tejidos del organismo tienen enzimas tanto glutamino-sintetasas como glutaminasas, pero la actividad de una sobre otra predomina dependiendo de si el tejido en particular es un productor o degradador neto de Gln.

La Gln (Tabla I) proporciona nitrógeno para diferentes vías biosintéticas, sirviendo como precursor para los anillos púricos y pirimídicos de los ácidos nucleicos y de los nucleótidos. Es por ello que es un constituyente importante de las proteínas y un precursor de los amino-azúcares³. Se considera también que es un importante sustrato para la amoniogénesis renal, un sustrato potencial para la neoglucogénesis hepática, un sustrato necesario para la función de las células inmunes y de reparación, un sustrato donador de energía para las células mucosas del tracto intestinal, páncreas y otras células de crecimiento rápido, un estimulador de la síntesis de glucógeno hepático y, posiblemente, un regulador del *turn-over* (movimiento o recambio) proteico del músculo esquelético^{4,5}.

En lo que respecta a las células de replicación rápida, durante décadas se ha referido que la Gln es necesaria y hasta esencial para el crecimiento de diversos tipos de estas células: enterocitos, colonocitos y fibroblastos. La Gln es, así mismo, el prin-

Tabla I. FUNCIONES METABÓLICAS DE LA GLUTAMINA

- | |
|---|
| • Transporte de nitrógeno inter-órganos |
| • Amoniogénesis renal (equilibrio ácido-base) |
| • Resistencia a la insulina |
| • Precursor en la síntesis de: – Glutación – Nucleótidos |
| • Regulador en: – Síntesis de glucógeno – <i>Turn-over</i> proteico |
| • Productor de : – Ala, Cit, Arg, Tau, Orn |

principal precursor de los dos neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central⁶: el glutamato (sustancia neuroexcitadora de gran prevalencia orgánica) y el ácido gamma-aminobutírico (metabolito y neuroinhibidor del glutamato).

Hasta la década de los 60, se profundizó eminentemente en las propiedades metabólicas de la Gln, considerándose que era un importante sustrato intermediario en un gran número de vías metabólicas para diversos grupos celulares, pero no se consideraban especialmente sus funciones como precursor de la síntesis proteica. Actualmente conocemos que en todas las células orgánicas es un precursor que dona átomos de nitrógeno durante la síntesis de purinas, pirimidinas y amino-azúcares. Específicamente, en el riñón la Gln juega un papel principal en el balance ácido-base y es el principal sustrato para la amoniagénesis renal. Además, tal y como refieren Houdijk *et al.*,⁷ sirve como efectivo precursor de la arginina. Este punto ha sido ampliamente estudiado por Ligthart-Melis *et al.*,⁸ encontrando que la vía de administración afecta a la conversión cuantitativa de Gln en citrulina (mayor nivel arterial si Gln enteral) y en la subsecuente síntesis renal de

arginina (igual con ambas vías de administración). En el hígado, puede servir como sustrato neoglucogénico, generador de ATP y ADP y es un importante producto final en las vías de captación del amonio⁹.

Newsholme *et al.*¹⁰ han remarcado la importancia de la Gln como nutriente esencial para las células de división rápida y para las células que pueden tener bruscos aumentos, relacionados con su función, en sus demandas energéticas, como son las células de la fagocitosis y de la secreción. La Gln proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y por los macrófagos, pero sobre todo el organismo la emplea como sustrato básico en la síntesis de los ácidos nucleicos y de otros constituyentes que se requieren en la división celular. Los requerimientos de Gln de linfocitos, macrófagos, sistema inmune al completo y sistema hematopoyético aumentan en las situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis o la agresión. Además se considera que el proceso de curación-cicatrización puede incrementar, aún más, los requerimientos de Gln. Recientemente Roth¹¹ ha publicado una extensa revisión (Tabla II) sobre el tema de los aminoácidos y su

Tabla II. FUNCIONES CELULARES E INMUNITARIAS DE LA GLUTAMINA

Regulación de la función celular:

- Precursor de purinas y pirimidinas
- Precursor de glutatión
- Interfiere con el metabolismo de la L-arginina y del NO
- Regula el tamaño celular
- Estimula la formación de HSP
- Aumenta la citotoxicidad del TNF- α
- Activa la señal extracelular de regulación de cinasas (EKR)

Regulación de la función linfocitaria:

- Estimula la proliferación inducida por Con-A y PHA
- Activa la expresión del CD25, CD71 y CD45RO
- Estimula la secreción de IFN- γ
- Estimula las células *killer* activadas por linfocinas
- Inhibe la apoptosis
- Estimula la inmunidad intestinal (GALT)
- Aumenta la proporción de células *natural-killer* en el bazo

Regulación de la función monocitaria:

- Estimula la síntesis de ARN
- Aumenta la secreción de IL-1
- Estimula la fagocitosis del *E. Coli* opsonizado y de los eritrocitos oxidados
- Estimula la presentación de antígenos
- Aumenta la expresión de los antígenos de superficie
- Influye en la diferenciación

interrelación con las funciones celulares e inmunes destacando el papel de la Gln.

Presumiblemente, el aumento de los requerimientos orgánicos para los mecanismos de defensa y de curación de heridas podría ser cubierto con una alta liberación de Gln muscular¹², siempre que las reservas musculares esqueléticas estén indemnes o no se agoten en las situaciones en las que coexiste gran catabolismo sin adecuado aporte (cuantitativo y cualitativo) de aminoácidos.

Dada la importancia de la Gln, previamente señalada, han sido varios los intentos llevados a cabo para suplementar las soluciones nutricionales con dicho aminoácido. Estudios en humanos sugieren que la suplementación con Gln mantiene la estructura gastrointestinal y se asocia con disminución de la permeabilidad intestinal comparado con NPT estándar. Aunque el aumento de permeabilidad se correlaciona con el desarrollo de disfunción orgánica en el paciente crítico, no se corresponde necesariamente con un aumento en la traslocación bacteriana. En humanos, las fórmulas suplementadas con Gln han provocado mayor preservación del músculo esquelético y del balance nitrogenado, mejoría de la inmunidad celular y modulación de la producción de citoquinas proinflamatorias. Así mismo, puesto que Gln es un precursor del glutatión, se ha demostrado que su suplementación eleva los niveles de glutatión y la capacidad antioxidante, aunque el significado clínico de todos estos hallazgos en el paciente crítico no ha sido totalmente establecido¹³, pero pueden incluir mejoría en la economía del nitrógeno, mantenimiento de la función de barrera de la mucosa, atenuación de la expansión del espacio extravascular, mejoría en la recuperación de los linfocitos y producción del antioxidante glutatión. El glutatión, un subproducto del metabolismo de la Gln, protege los tejidos del daño oxidativo. El intestino es el principal órgano productor de glutatión, cuya síntesis puede incrementarse con la suplementación con Gln. Durante las fases de estrés oxidativo, la Gln es limitante para la síntesis de glutatión.

>> GLUTAMINA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los diferentes aspectos que se analizan en la abundante bibliografía generada por este aminoácido en nutrición se centran en sus efectos

sobre mortalidad, complicaciones infecciosas y estancia, así como en la vía de administración enteral o parenteral y en la dosis necesaria para conseguir los efectos. No existe evidencia de que haya peligro en la suplementación con Gln y parece que, en general, se asocia con una tendencia a la reducción de mortalidad, tasa de complicaciones y estancia, aunque su efecto puede variar dependiendo de la patología, la dosis, la ruta de administración y la calidad metodológica de los estudios implicados.

La dieta occidental contiene menos de 10 g/día de Gln. Durante los periodos de estrés metabólico o catabolismo, son necesarios de 20 a 40 g para mantener la homeostasis. La seguridad de la suplementación con Gln a estos niveles se muestra en un estudio dosis-respuesta, donde no se evidencia toxicidad clínica o generación de metabolitos tóxicos con dosis superiores a 0,3 g/kg de peso, mejorando la retención nitrogenada cuando la Gln era administrada en una dosis de 0,57 g/kg de peso corporal¹⁴. Tras el consumo de Gln, la concentración en sangre de este aminoácido aumenta progresivamente con el tiempo, produciéndose un pico máximo a los 30-45 minutos después de la ingesta, tras lo que se produce una disminución hasta llegar a valores normales en 1,5 a 6 horas, dependiendo de la dosis administrada.

Hace más de una década la cantidad de Gln que se debía aportar quedaba sujeta a debate, aun cuando se estimaba que oscilaba entre 20-30 g/d para un adulto. Esta concentración es el doble de la encontrada en las proteínas de la dieta, pero es también una fracción menor de la que se libera por los tejidos periféricos. Hoy en día y a la vista de los ensayos clínicos^{15,16} y de los metaanálisis y revisiones sistemáticas podemos concluir que la dosis debe rondar los 30-50 g al día o ser superior a 0,3-0,4 g/kg/d¹⁷⁻¹⁹. Se debe tener en cuenta tanto la situación clínica del paciente (prestando especial atención al grado de agresión) como la vía de administración. De todas formas, el margen de seguridad para el aporte parenteral de Gln parece poder establecerse en 0,75 g/kg/día²⁰.

La Gln puede ser administrada por vía enteral o parenteral, aunque la Gln es metabolizada de forma similar en el enterocito, sea cual sea su vía de administración. Los suplementos enterales no son de forma rutinaria enriquecidos con Gln, ya que las soluciones con Gln son altamente inestables. Los comprimidos con Gln contienen poca

cantidad (entre 500 y 1.000 mg) para la dosis considerada efectiva (aproximadamente 30 g). La Gln en polvo parece ser el suplemento de elección, ya que es considerada coste-efectiva, fácil de usar, bien absorbida, y correctamente tolerada. La Gln en polvo es insípida y puede ser incorporada a cualquier bebida o comida líquida, o disuelta en agua y administrada mediante una sonda nasointestinal. La dosis administrada se recomienda que sea fraccionada a lo largo del día para incrementar el contacto de la Gln con el enterocito.

Hay pocas situaciones donde la administración de Gln esté contraindicada. En los pacientes con insuficiencia hepática, con hiperamonemia y encefalopatía, la dosis de Gln debe ser reducida o eliminada, ya que el catabolismo de ésta es responsable del 50% del amoníaco en la vena porta, aunque quedan más campos por explorar. No hay datos publicados en relación con la necesidad de reducción de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal, y persiste la controversia sobre su indicación en el trauma craneoencefálico grave.

- En **nutrición enteral**, las dietas poliméricas y oligoméricas basadas en hidrolizados de caseína o lactoalbúmina aportan Gln, dado que este aminoácido forma parte del componente proteico²¹. No obstante, la biodisponibilidad de la Gln aportada como constituyente de proteínas enteras o de oligopéptidos es motivo de discusión. Por ello, el aporte de elevadas cantidades de Gln por vía enteral es sólo posible si se recurre a una dieta enriquecida en Gln de manera específica; la degradación de la Gln en dichas dietas hace imprescindible que su presentación sea en forma de polvo y que, una vez reconstituidas, las dietas se administren en un periodo inferior a 36 horas²². Según las recomendaciones de ESPEN para nutrición enteral, las dietas ricas en Gln tienen un grado de recomendación A en trauma y quemados²³.
- En **nutrición parenteral**, líneas de investigación indican que el aporte suplementario de Gln en la NP es bien tolerado en individuos sanos^{24,25}, pero a nuestro entender ello no indica que la Gln aportada sea suficiente y eficazmente empleada en los pacientes graves. No obstante, los efectos beneficiosos de estas soluciones han podido ser constatados en diferentes estudios clínicos. Hammarqvist *et al.*²⁶ en

un grupo de pacientes con colecistectomía programada, constataron que la NPT enriquecida en Gln se acompañaba de una mejoría en el balance nitrogenado y un menor descenso en la concentración intracelular de Gln respecto al grupo control. En otro estudio con mayores implicaciones clínicas, Ziegler *et al.*²⁷ pudieron apreciar que, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, la NPT suplementada con Gln (en dosis de 0,57 g de Gln/kg/d) mejoraba el balance nitrogenado y disminuía la incidencia de complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria respecto al grupo control. Los resultados han sido reproducidos por otros investigadores²⁸. Ahora bien, la adición de Gln libre (L-Gln) a las soluciones de aminoácidos presenta tres problemas principales: la formación de ácido piroglutámico y amonio en la solución como consecuencia de la descomposición de la Gln; la limitada solubilidad en agua (3,5 g de Gln/100 ml a 20 °C); y la termolabilidad de la Gln, que no permite la esterilización térmica convencional de la solución. Ello hace que estas soluciones deban ser preparadas para su empleo inmediato (en un periodo inferior a 48 horas) y que la concentración de Gln en las mismas deba ser limitada (menos del 2%)²⁹. Estas circunstancias no permiten, por el momento, la comercialización de soluciones estables de AA enriquecidas en L-Gln. Debido a los problemas anteriormente expuestos, que limitan el empleo clínico de las soluciones de AA enriquecidas en L-Gln, se han propuesto otras medidas para incrementar, de manera directa o indirecta, el aporte de Gln mediante la nutrición parenteral: administración de alfa-ceto-glutarato; aporte de altas concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada (AARR) y empleo de N-acetilglutamina. Actualmente, la opción que se emplea en la clínica es la de los dipéptidos de Gln (Ala-Gln; Gly-Gln) que han sido probados en voluntarios sanos demostrando una correcta hidrólisis (Ala-Gln) administrada parenteralmente y ausencia de efectos secundarios^{30,31}. El empleo de dipéptidos de Gln en soluciones de aminoácidos es, por el momento, la alternativa con mayores expectativas de futuro para el aporte de Gln por vía parenteral. Entre las ventajas de los dipéptidos cabe destacar su elevada solubilidad en agua y su estabilidad tras los procesos de esterilización, lo que, en teoría, hace posible la preparación industrial de este tipo de productos y su aplicación clínica.

Los dipéptidos de Gln que han sido motivo de estudio son Ala-Gln y Gly-Gln. Su metabolización en el organismo tiene lugar tras la acción de diferentes hidrolasas, presentes en cantidad suficiente en los compartimentos intra- y extracelulares; la adecuada hidrólisis del péptido administrado es valorada mediante la constatación del incremento de Gln en plasma y la ausencia de acumulación del péptido infundido. La Gln, por tanto, queda libre para ejercer sus efectos en el organismo. No obstante, la comparación de ambos péptidos parece indicar que la Ala-Gln es hidrolizada con mayor rapidez que la Gly-Gln, resultando en mayores niveles plasmáticos de Gln libre³². Ello podría explicar el hecho de que los resultados clínicos apreciados con la Ala-Gln parezcan no ser reproducidos con la Gly-Gln³³, si bien es cierto que este último tipo de dipéptidos ha sido menos estudiado en la clínica. En diferentes estudios experimentales en modelos animales se demuestra que el aporte parenteral de Ala-Gln es utilizado en diferentes tejidos^{34,35} y tiene como efectos limitar el descenso en la concentración de Gln muscular tras situaciones de estrés³⁶, prevenir la atrofia de la mucosa intestinal consecutiva a la NPT^{37,38}, favorecer la adaptación del intestino remanente tras resecciones masivas³⁹ y mejorar la respuesta inmunológica a diferentes niveles⁴⁰. No obstante, también se plantean dudas sobre la correcta dosificación de la Gln, dada la ausencia de restauración de sus niveles intramusculares en algún modelo experimental⁴¹, y sobre la repercusión del aporte de Gln en la función de la barrera intestinal⁴². Los estudios clínicos realizados hasta el momento con dipéptidos de Ala-Gln han mostrado resultados satisfactorios. En pacientes postquirúrgicos, la síntesis proteica muscular, valorada mediante la técnica de leucina marcada (C13), es mantenida cuando los pacientes reciben Ala-Gln en la nutrición parenteral⁴³. Stehle *et al.*⁴⁴ valoraron la infusión de Ala-Gln en dosis de 280 mg/kg/día, durante 5 días, en 6 pacientes en el postoperatorio de Cirugía Oncológica (carcinoma de colon y recto). En comparación con el grupo control, que recibió NPT isocalórica e isonitrogenada, los tratados con dipéptidos mantuvieron los niveles intramusculares de Gln y mostraron una mejoría en el balance nitrogenado durante los días de estudio. En otro grupo de pacientes sometidos a colecistectomía, Hammarqvist *et al.*⁴⁵ apreciaron igualmente que el tratamiento con Ala-Gln mantenía los niveles intracelulares de Gln y la síntesis proteica muscular y se acompañaba de mejores resultados en el balance nitrogenado.

Más recientemente, Morlion *et al.*⁴⁶ han constatado que la NPT suplementada con Ala-Gln en el postoperatorio de cirugía abdominal tiene un efecto favorable sobre la normalización de la función de los neutrófilos con respecto al grupo de NPT estándar. Aparte de los efectos metabólicos antes descritos, los mecanismos de defensa del organismo parecen ser igualmente mejorados con este tipo de tratamiento en pacientes postquirúrgicos^{47,48}. La aplicación de Ala-Gln a pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia intensiva se asocia con mayor ganancia de peso corporal para cada ciclo de tratamiento y no se acompaña de reacciones adversas, aunque la asociación de Gln a la NPT no consigue disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia⁴⁹. Los efectos de la infusión de Ala-Gln han sido también valorados en pacientes críticos; en ellos puede demostrarse que la atrofia intestinal secundaria a la NPT es prevenida con la infusión de dipéptidos, con los cuales se aprecia una mejoría en los resultados del test de la d-xylosa con respecto al grupo control⁵⁰. Estos datos son consistentes con los resultados obtenidos en cultivos celulares obtenidos mediante biopsia digestiva en humanos, donde la presencia de Gln o Ala-Gln en el medio permite apreciar proliferación de células mucosas⁵¹. No obstante, el efecto sobre los niveles de Gln intracelular, apreciado en otras situaciones, no parece tener lugar en los pacientes críticos tratados con infusiones de Ala-Gln, lo que podría estar en relación con la dosis utilizada o con las limitaciones metabólicas para el empleo de sustratos que presentan estos pacientes⁵².

Finalmente, debemos citar que según los trabajos de Bakalar *et al.*⁵³ el aporte de Gln ayuda al control glucémico de los pacientes críticos al mejorar la situación de resistencia a la insulina. Ello se debe a la externalización de la GLUT 4, a la correulación de genes que codifican las enzimas insulino-dependientes y al aumento directo del efecto de la insulina sobre las enzimas reguladores.

El conjunto de los estudios realizados hasta el momento demuestra que la utilización de dipéptidos de Gln en el contexto de la nutrición parenteral no presenta efectos secundarios. No obstante, las relaciones metabólicas existentes entre la Gln, el amonio, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) parecen contraindicar el empleo de Gln en pacientes con insuficiencia hepática o alteraciones neurológicas (especialmente trauma craneal). En resumen, los conoci-

mientos actuales permiten afirmar que los dipéptidos de Gln parecen ser la manera más adecuada para el aporte de suplementos de Gln por vía parenteral. Quedan, no obstante, por establecer algunos aspectos de importancia como es el de la identificación de los grupos de pacientes donde el aporte de Gln es más beneficioso, o la dosificación idónea en diferentes situaciones de estrés metabólico. A pesar de ello, la disponibilidad de las formulaciones de dipéptidos de Gln abre nuevas expectativas en el soporte metabólico y nutricional de diferentes patologías.

>> GLUTAMINA Y SU RELACIÓN CON ÓRGANOS Y SISTEMAS

Glutamina e intestino

En los últimos años se ha constatado el importante papel del tracto gastrointestinal (TGI) en los mecanismos de defensa del huésped y en el control y procesamiento de diferentes sustratos. Realiza su efecto barrera a través del mantenimiento de la estructura y la función de la mucosa intestinal. La Gln desempeña un papel básico en la conservación de esta estructura, especialmente en situaciones de agresión, siendo su actividad mayor en los enterocitos del yeyuno que en los colonocitos.

Los enterocitos utilizan la Gln circulante como sustrato energético básico y de su degradación se produce amonio, alanina y citrulina, siendo esta última precursora de la arginina. Esta utilización la realiza tanto a través de la luz intestinal como tras la administración intravenosa. Su déficit podría explicar, al menos en parte, la atrofia de las vellosidades y el aumento de permeabilidad que puede condicionar la traslocación bacteriana.

La oxidación de la Gln en las células epiteliales intestinales proporciona una importante fuente energética tanto para la mucosa como, en forma de precursores, para la ureagénesis y la neogluco-génesis hepática a través del procesamiento del nitrógeno y del carbono de la dieta y de los tejidos orgánicos.

El intestino delgado es el principal órgano consumidor de Gln. A pesar de la importante captación de Gln por las células mucosas del intestino delgado, la concentración intracelular de este AA es sorprendentemente baja, máxime cuando se compara con las cantidades de Gln libre presentes en

el músculo esquelético y en los hepatocitos. Esta baja concentración intracelular de Gln se explica por una sustrato-afinidad elevada de las glutaminasas fosfato-dependientes de la mucosa⁵⁴.

La disponibilidad de la mucosa intestinal para metabolizar Gln tiene especial importancia en las situaciones catabólicas de diverso origen, que se pueden acompañar de depleción de Gln y en las que el reinicio del aporte oral de nutrientes tiene que ser diferido durante largo tiempo debido a situaciones de íleo o descompresión nasogástrica.

En estudios animales, la suplementación con Gln disminuye la atrofia de la mucosa intestinal durante la NPT y preserva los niveles de IgA tanto intestinal como extraintestinal, aunque con respecto a la traslocación bacteriana estudios de fórmulas suplementadas con Gln enteral o parenteral muestran resultados contradictorios, que van desde su disminución hasta la ausencia de efecto, pero se ha demostrado, sin embargo, mejoría de la supervivencia asociada con la suplementación de Gln en modelos de sepsis⁵⁵.

El intestino juega un papel primordial en el procesamiento de los AA tanto en situación de salud como de enfermedad (catabolismo). Este papel está en gran parte relacionado con la capacidad de la mucosa del intestino delgado para metabolizar la Gln circulante y la luminal⁵⁶.

En la situación de ayuno, la actividad glutaminásica se reduce y la captación intestinal de Gln decrece a medida que se desarrolla cetosis, creando una fuente energética alternativa (cuerpos cetónicos). En la situación postabsortiva, la mayor parte de la Gln utilizada por el intestino es extraída del torrente sanguíneo. El intestino está preparado para metabolizar la Gln debido a que el amonio producido en la hidrolización de aquella por las glutaminasas mitocondriales se libera a la vena porta y es extraído por el hígado antes de que alcance la circulación sistémica⁵⁷.

Recientes estudios, revisados por Souba *et al.*⁵⁸ y por Helton⁵⁹, indican que durante la agresión, situación en la que la impermeabilidad de la barrera intestinal puede romperse fomentando la traslocación bacteriana y por consiguiente la sepsis, la Gln puede considerarse un componente esencial de la dieta, pues mantiene el metabolismo, estructura y la función de la mucosa intestinal⁶⁰. Recientemente, de Souza *et al.*⁶¹ han profundizado en este

tema objetivando que el aporte de Gln (iv, enteral) mejora el pronóstico en los pacientes críticos, manteniendo la barrera fisiológica intestinal y reduciendo la frecuencia de infecciones.

Glutamina y agresión

En la situación de acelerado catabolismo muscular que acompaña al estrés se han objetivado disminuidas concentraciones circulantes de Gln, lo que indica que existe una captación tisular incrementada.

En este contexto se ha referido que, tras el estrés generado por una laparotomía reglada, el consumo intestinal de la Gln liberada o creada *de novo* por el músculo y el pulmón aumenta en un 75%⁶², aun a pesar de que existe una disminución de la concentración de este AA tanto en el flujo sanguíneo portal como en el sistema arterial. Ello indica que existe un proceso de captación activo independiente del aporte endógeno de sustrato. La acelerada captación intestinal de Gln circulante, postagresión quirúrgica indica que aquélla intenta cubrir los requerimientos (intestinales, renales, linfocitos, macrófagos, herida) de energía y nitrógeno en un contexto en el que la ingesta enteral-oral de nutrientes está interrumpida. Diversos estudios indican que esta situación está mediada en gran medida por el glucagón y los glucocorticoides⁶³.

De cualquier forma, podemos considerar que las alteraciones en los flujos interorgánicos de Gln que se presentan postagresión o sepsis están influenciados por la magnitud y severidad del estrés. En la situación séptica (endotoxemia) parece que los principales órganos y sistemas que captan Gln son el hígado, los linfocitos y los macrófagos⁶⁴. Existe un importante cuerpo de doctrina que indica que la utilización-oxidación de la Gln es esencial para los linfocitos. La Gln tiene en este caso un papel metabólico dual: fuente primaria de energía y aporte de carbonos y precursores nitrogenados para síntesis de nucleótidos precisa para la proliferación⁶⁵. Se ha postulado que la depleción de Gln postagresión puede jugar un papel significativo en la supresión de la función de los macrófagos. Es por ello que actualmente se considera un sustrato metabólico esencial requerido por los macrófagos para normal función y proliferación de los fagocitos⁶⁶.

Aunque las modificaciones en el flujo inter-órganos de este AA en la situación de agresión (qui-

rúrgica y/o séptica) pueden estar también influenciadas por el estado nutricional previo del paciente y por otras entidades nosológicas concomitantes, la mayor parte de los cambios adaptativos en el metabolismo de la Gln en estas situaciones está mediado de forma directa o indirecta por las endotoxinas, por las hormonas glucocorticoides o por las citocinas⁶⁷. Todo ello puede conducir a profundas alteraciones del flujo interórganos de este AA, pues al existir una utilización neta que excede a la producción, ello condiciona depleción de Gln en diversos órganos, así como alteración de la síntesis protéica.

Por otra parte, conocemos que la Gln presenta efectos beneficiosos sobre la disfunción metabólica y sobre la supervivencia celular. Este efecto parece ser dependiente de la expresión del HSF-1 (MOF). La HSP-70⁶⁸ puede proteger frente al daño y la muerte celular secundarios a sepsis: en esta línea se ha encontrado correlación entre la elevación de la HSP-70 y la disminución de la estancia en la UCI, así como una reducción del tiempo en ventilación mecánica. También se ha descrito que tras el aporte de Ala-Gln se modifica la expresión de los genes que controlan las citocinas y el iNOS en el hígado (factores inflamatorios del *shock-reperfusión*)^{69,70}. En la tabla III se expone una puesta al día muy reciente sobre los mecanismos de actuación de la Gln en el paciente en situación de agresión aguda grave⁷¹.

Glutamina y cáncer

La Gln es una molécula que influye en la homeostasis proteica. Estados de estrés, incluido el tratamiento con radioterapia y quimioterapia, se caracterizan por la presencia de un déficit relativo de este aminoácido. La Gln actúa tanto sobre el número y la actividad de las células NK como sobre la caquexia⁷². Debido a que la administración de Gln no es tóxica en las dosis usualmente recomendadas, la suplementación con Gln podría tener un papel importante en la prevención de mucositis, especialmente de aquélla producida por el tratamiento con quimioterapia asociado al cáncer de mama. Esta complicación a menudo afecta negativamente en la calidad de vida del paciente e implica cambios en la estrategia terapéutica escogida, pudiendo alterar la eficacia del tratamiento; por ello creemos que son necesarios más estudios aleatorizados y controlados con placebo para demostrar un posible papel protector de mucositis en pacientes tratados con quimiora-

Tabla III. MECANISMOS POR LOS QUE LA GLUTAMINA PUEDE MEJORAR EL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES CRÍTICOS

| | |
|---|---|
| Protección tisular | Mejor expresión de las HSP Atenuación de la disfunción de la barrera GI Reducción de la apoptosis celular |
| Regulación inmune/inflamatoria | Disminución en la liberación de citocinas Reducción en la activación inducida por el estrés de la kinasa del FN kappaB |
| Preservación de las funciones metabólicas tisulares en el estrés | Mantenimiento de los niveles de ATP post sepsis e I/R |
| Antioxidante/atenuación de la expresión del iNOS | Mejoría en los niveles de GSH post-agresión Atenuación de la activación iNOS tras sepsis e I/R |

dioterapia en otras situaciones. Existen pocos estudios, realizados además en pequeñas muestras de individuos, que analicen el efecto de la administración de Gln sobre la prevención de la toxicidad intestinal o la diarrea asociadas al tratamiento con quimioterapia. Debido a ello, y a que los resultados son contradictorios, no podemos afirmar que la Gln pueda jugar un papel protector en estas situaciones⁷³.

La suplementación con Gln en pacientes con trasplante de médula ósea o de células madre ha sido ampliamente estudiada, aunque con resultados muy variables entre estudios. Aunque se ha observado efecto en la prevención de la mucositis, y en algunos estudios también la disminución de la necesidad de nutrición parenteral o de la estancia hospitalaria, son necesarios más ensayos clínicos realizados sobre grandes poblaciones para poder recomendar su uso en esta situación clínica.

>> GLUTAMINA: PUNTUALIZACIONES Y CONTROVERSIAS

Indicaciones: Actualmente, la Gln por vía tanto enteral como parenteral es un sustrato indispensable en el soporte nutricional especializado de los pacientes en situación de agresión, máxime cuando ésta es severa y grave (Tabla IV). Las dudas en lo que respecta a sus indicaciones se centran en el fallo hepático agudo; el trauma craneoencefálico (TCE) severo grave; y el fracaso o insuficiencia renal.

- Recomendamos ser cautos debido a la controversia actual sobre su empleo en los pacientes con fallo hepático (Schuster⁷⁴ vs. Zwiggmann⁷⁵).

- Sobre Gln y TCE disponemos de dos tipos de literatura médica: la que empleando Gln como parte del soporte nutricional de estos pacientes refiere resultados clínicos beneficiosos sin profundizar en los aminoácidos cerebrales^{76,77} y la que se introduce en ese tema^{78,79}, profundizando en el complejo metabolismo energético cerebral⁸⁰, en el cociente glutamato/glutamina y en el ácido glutámico como neurotóxico. Por el momento no conocemos contraindicación para su uso, aunque mi opinión personal es que debemos ser cautos en el TCE cerrado, agudo y grave con importante edema cerebral.
- En lo que respecta al fracaso renal, la literatura apoya el soporte nutricional con Gln (enteral o parenteral)⁸¹⁻⁸³.

Tabla IV. INDICACIONES PARA EL APORTE DE GLUTAMINA (MODIFICADA DE ZIEGLER *ET AL.*⁸⁴)

1. Situaciones de estrés metabólico avanzado:
 - Quemados críticos
 - Trauma grave
 - Postoperatorio de cirugía mayor
 - Situaciones sépticas graves
 - Trasplante de médula ósea
2. Disfunción intestinal:
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Enteritis infecciosa
 - Enteritis postrradiación o quimioterapia
 - Síndrome de intestino corto
3. Disfunción inmune:
 - SIDA
 - Paciente crítico
 - Trasplante de médula ósea

Vía y Dosis: Consideramos eficaz cualquier vía de administración.

- Ahora bien cuando empleamos la vía enteral debemos incrementar la dosis (> 0,4 g/kg/d), debido a que hay menor disponibilidad sistémica, ya que los enterocitos —células de división rápida— emplean la Gln como fuente de energía. El intestino capta preferentemente Gln cuando ésta se administra por vía enteral (menor nivel arterial, mayor extracción fraccional intestinal), en comparación con la administración parenteral. Ello justifica sus efectos limitados sobre el devenir clínico en comparación con la vía parenteral.
- Al utilizar la vía parenteral se deben realizar dos consideraciones:

- La dosis real, pues no es infrecuente confundirla con dosis resultante de la suma de la Gln y su dipéptido. Es un frecuente error considerar que se pauta una dosis de Gln dada, cuando lo que realmente se aporta al paciente es la suma de dos AA (Gln junto a alanina o glicina). Ello lleva a administrar dosis más bajas de lo indicado y a confusión en la literatura si este dato no queda bien explicitado.
- Por otra parte, no está suficientemente estudiado el metabolismo de ese exceso de alanina o glicina que se aporta en forma de dipéptido. Es muy probable que en un futuro elijamos la calidad del dipéptido en función de la patología del paciente (glicina en pacientes hepatópatas y/o como precursor del glutatión).

BIBLIOGRAFÍA

1. Souba WW, Wilmore DW. Diet and nutrition in the care of the patient with surgery, trauma, and sepsis. En: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds.). *Modern nutrition in health and disease*. 8th edition. Philadelphia. Lea & Febiger; 1994: 1207-40.
2. Welborne TC. Role of the lung in glutamine homeostasis. *Contr Nephrol*. 1988; 63: 178-82.
3. O'Dwyer ST, Smith RJ, Kripke SA, Settle RG, Rombeau JL. New fuels for the gut. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds.). *Enteral and tube feeding. II*. Philadelphia. WB Saunders Co.; 1990: 540-55.
4. Smith JL, Artega C, Heymsfield S. Regulation of protein degradation in differentiated skeletal muscle cells in monolayer culture. En: Khairallah E, Bond J, Bird JC (eds.). *Intracellular protein catabolism*. New York. Liss; 1985.
5. Souba WW, Herskowitz K, Salloum Rh, et al. Gut glutamine metabolism. *JPEN*. 1990; 14 (S): 45-50.
6. Kovacevic Z, McGivan JD. Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate, and its physiological significance. *Physiol Rev*. 1983; 63: 547-605.
7. Houdijk APJ, van Leeuwen PAM, Teerlinck T, et al. Glutamine-enriched enteral diet increases renal arginine production. *JPEN*. 1994; 18: 422-6.
8. Ligthart-Melis GC, van de Poll MC, Dejong CH, et al. The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labeled L-[2-15]Glutamine into Citrulline and Arginine in humans. *JPEN*. 2007; 31: 343-50.
9. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN*. 1990; 14 (S): 40-4.
10. Newsholme EA, Newsholme P, Curi P. The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance in sepsis, trauma and burns. *Biochem Soc Symp*. 1987; 54: 145-61.
11. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr*. 2007; 26: 535-44.
12. Kinney JM. Clinical biochemistry: Implications for nutritional support. *JPEN*. 1990; 14 (S): 148-56.
13. Ziegler TR. New developments in specialized nutrition support. En: Bion J, Burchardi H, Dellinger RP, Dobb GJ (eds.). *Current Topics in Intensive Care 2*. WB Saunders Co. London; 1995: 144-74.
14. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, Young LS, Brown E, Ferrari-Baliviera E, et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN*. 1990; 14: 137S-46S.
15. Jiang Z-M, Jiang H, Fürst P. The impact of glutamine dipeptides on outcome of surgical patients: systematic review of randomized controlled trial from Europe and Asia. *Clin Nutr*. 2004; S1: 17-23.
16. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med*. 2006; 34: 598-604.

17. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, et al. Clinical evidence for enteral nutrition support with glutamine: A systematic review. *Nutrition*. 2003; 19: 805-11.
18. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2022-9.
19. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12: 142-8.
20. Powell-Tuck J. The current place of glutamine supplementation in clinical practice. *Clin Nutr*. 1995; 14: 135-7.
21. Swails WS, Bell SB, Borlase BC, Armour R, Blackburn GL. Glutamine content of whole protein: Implications for enteral formulas. *Nutr Clin Pract*. 1992; 7: 77-80.
22. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF, Ohara MM, Rice-Asaro M, Nyhan WL. Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber and glutamine-enriched enteral formulas. *Crit Care Med*. 1994; 22: 690-6.
23. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr*. 2006; 25: 210-23.
24. Lowe DK, Benfell K, Smith RJ, et al. Safety of glutamine-enriched parenteral nutrient solutions in humans. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52: 1101-6.
25. Ziegler TR, Benfell K, Smith RL, et al. Safety and metabolic effects of L-Glutamine administration in humans. *JPEN*. 1990; 14 (S): 137-46.
26. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, von der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg*. 1989; 209: 455-61.
27. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 821-8.
28. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (A randomized double-blind study). *JPEN*. 1993; 17: 407-13.
29. Khan K, Hardy G, McElroy B, Elia M. The stability of L-Glutamine in total parenteral nutrition solutions. *Clin Nutr*. 1991; 10: 193-8.
30. Albers S, Wernerman J, Stehle P, Vinnars E, Fürst P. Availability of amino acids supplied intravenously in healthy man as synthetic dipeptides: Kinetic evaluation of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-tyrosine. *Clin Sci*. 1988; 75: 463-8.
31. Albers S, Wernerman J, Stehle P, Vinnars E, Fürst P. Availability of amino acids supplied by constant intravenous infusion of synthetic dipeptides in healthy man. *Clin Sci*. 1989; 76: 643-8.
32. Lochs H, Hübl W. Metabolic base for selecting glutamine-containing substrates for parenteral nutrition. *JPEN*. 1990; 14: 114S-7S.
33. Wiren M, Adrian TE, Hammarqvist F, et al. The effects of a new amino-acid dipeptide solution on nitrogen balance and humoral growth factors in the postoperative state in man. *Clin Nutr*. 1995; 14: 97-104.
34. Stehle P, Ratz I, Fürst P. In vivo utilization of intravenously supplied L-alanyl-L-glutamine in various tissues of the rat. *Nutrition*. 1989; 5: 411-5.
35. Jiang ZM, Wang LJ, Qi Y, et al. Comparison of parenteral nutrition supplemented with L-glutamine or glutamine dipeptides. *JPEN*. 1993; 17: 134-41.
36. Roth E, Karner J, Ollenschläger G, et al. Alanylglutamine reduces muscle loss of alanine and glutamine in postoperative anaesthetized dogs. *Clin Sci*. 1988; 75: 641-8.
37. Tamada H, Nezu R, Imamura I, et al. The dipeptide alanyl-glutamine prevents intestinal mucosal atrophy in parenterally fed rats. *JPEN*. 1992; 16: 110-6.
38. Burrin DG, Shulman RJ, Langston C, et al. Supplemental alanylglutamine, organ growth, and nitrogen metabolism in neonatal pigs fed by total parenteral nutrition. *JPEN*. 1994; 18: 313-9.
39. Tamada H, Nezu R, Matsuo Y, et al. Alanyl glutamine-enriched total parenteral nutrition restores intestinal adaptation after either proximal or distal massive resection in rats. *JPEN*. 1993; 17: 236-42.
40. Calder PC. Glutamine and the immune system. *Clin Nutr*. 1994; 13: 2-8.
41. Karner J, Roth E, Ollenschläger G, et al. Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. *Surgery*. 1989; 106: 893-900.
42. Spaeth G, Gottwald T, Haas W, et al. Glutamine peptide does not improve gut barrier function and mucosal immunity in total parenteral nutrition. *JPEN*. 1993; 17: 317-23.
43. Barua JM, Wilson E, Downie S, et al. The effect of alanyl-glutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine-free aminoacids intravenously. *Proc Nutr Soc*. 1992; 51: 104A.

44. Stehle P, Zander J, Mertes N, et al. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet*. 1989; i: 231-3.
45. Hammarqvist F, Wernerman J, von der Decken A, Vinnars E. Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. *Ann Surg*. 1990; 212: 637-44.
46. Morlion BJ, Köller M, Siedhoff HP, et al. Cysteinyl-leukotriene synthesizing capacity in postoperative trauma. The effect of parenteral L-alanyl-l-glutamine. *Clin Nutr*. 1995; 14 (s2): 7.
47. Parry-Billings M, Baigrie RJ, Lamont PM, Morris PJ, Newsholme EA. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch Surg*. 1992; 127: 1237-40.
48. O'Riordain MG, De Beaux A, Fearon KC. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition*. 1996; 12: 82-4.
49. van Zaanen HC, van der Lelie H, Timmer JG, et al. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer*. 1994; 74: 2879-84.
50. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, et al. Glutamine dipeptide supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in critically ill. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1595-601.
51. Schepach W, Loges C, Bartram P, et al. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology*. 1994; 107: 429-32.
52. Furst P, Stehle P. The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *NCP*. 1993; 8: 106-14.
53. Bakalar B, Duska F, Pacht J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2006; 34: 381-6.
54. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol*. 1982; 53: 201-37.
55. Naka S, Saito H, Hashiguchi Y, et al. Alanyl-glutamine supplemented total parenteral nutrition improves survival and protein metabolism in rat protracted bacterial peritonitis model. *JPEN*. 1996; 20: 417-23.
56. Klimberg VS. Glutamine: A key factor in establishing and maintain intestinal health. Proceedings from the symposium Nutritional Support Strategies for the Catabolic Patient. October 16-18, Denver, Colorado, 1990.
57. Anderson NM, Bennet FI, Alleyne GAO. Ammonia production by the small intestine of the rat. *Biochim Biophys Acta*. 1976; 437: 238.
58. Souba WW, Herskowitz K, Salloum RM, et al. Gut glutamine metabolism. *JPEN*. 1990; 14 (S): 45-50.
59. Helton WS. The pathophysiologic significance of alterations in intestinal permeability induced by total parenteral nutrition and glutamine. *JPEN*. 1994; 18: 289-90.
60. Li J, Langkamp-Henken B, Suzuki K, Stahlegren LH. Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *JPEN*, 1994; 18: 303-7.
61. de Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1125-35.
62. Souba WW, Wilmore DW. Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract. *Surgery*. 1983; 94: 342-50.
63. Geer RJ, Williams PE, Lairmore T, et al. Glucagon: An important stimulator of gut and hepatic glutamine metabolism. *Surg Forum*. 1988; 38: 27.
64. Brand K, Leibold W, Lippa P, et al. Metabolic alterations associated with proliferation of mitogen-activated lymphocytes and of lymphoblastoid cell lines: Evaluation of glucose and glutamine metabolism. *Immunobiology*. 1986; 173: 23-4.
65. Brand K, von Hintzenstern J, Langer K, et al. Metabolism of glutamine in lymphocytes. *Metabolism*. 1989; 38 (S): 29.
66. Pastores SM, Kvetan V, Katz DP. Immunomodulatory effects and therapeutic potential of glutamine in the critically ill surgical patient. *Nutrition*. 1994; 10: 385-91.
67. Souba WW, Austgen TR. Interorgan glutamine flow following surgery and infection. *JPEN*. 1990; 14 (S): 90-3.
68. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 1079-86.
69. Peng ZY, Serkova NJ, Kominsky DJ, et al. Glutamine-mediated attenuation of cellular metabolic dysfunction and cell death after injury is dependent on heat shock factor-1 expression. *JPEN*. 2006; 30: 373-378.
70. Yang R, Martin-Hawver L, Woddall C, et al. Administration of glutamine after hemorrhagic shock restores cellular energy, reduces cell apoptosis and damage, and increases survival. *JPEN*. 2007; 31: 94-100.
71. Wischmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med*. 2007; 35 (S): S541-S4.
72. McCarty MF, Block KI. Toward a core nutraceutical program for cancer management. *Integr Cancer Ther*. 2006; 5: 150-71.
73. Rabassa A. Prevención con glutamina de la toxicidad producida por quimioterapia y radioterapia. *FC Metabolismo y Nutrición*. 2007; 3: 8-20.

74. Schuster H, Blanc MC, Neveux N, et al. Protective effects of regulatory amino acids on ischemia-reperfusion injury in the isolated perfused rat liver. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 1342-9.
75. Zwingmann C. Nuclear magnetic resonance studies of energy metabolism and glutamine in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *J Neurosci Res.* 2007; 85: 3429-42.
76. Falçao de Arruda F, de Aguiar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci (Lond).* 2004; 106: 287-92.
77. Yang DL, Xu JF. Effect of dipeptide of glutamine and alanine on severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2007; 10: 145-9.
78. Berg A, Bellander BM, Wanacek M, et al. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1741-6.
79. Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, et al. Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1301-7.
80. Albrecht J, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A. Glutamine in the central nervous system: function and dysfunction. *Front Biosci.* 2007; 12: 332-43.
81. Berg A, Norberg A, Martling CR, et al. Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in iCU patients on continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 660-6.
82. Mercadal G, Llop JM, Gracia B, et al. Glutamine use for parenteral nutrition in the critically ill patient: effects on morbimortality. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 61-7.
83. Yatzidis H. Oral supplement of six selective amino acids arrest progression renal failure in uremic patients. *Int Urol Nephrol.* 2004; 36: 591-8.
84. Ziegler TR, Smith TR, Byrne TA, et al. Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutr.* 1993; 12 (S1): s82-s90.

[r e v i s i ó n]

Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

Carlos Sierra Salinas, Víctor Manuel Navas López y Javier Blasco Alonso

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, tratamiento nutricional

>> RESUMEN

Se dispone de dos modalidades de tratamiento de primera línea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica. Los corticoides se han empleado clásicamente para el control de la enfermedad. La modalidad de tratamiento nutricional con fórmula polimérica como alimentación exclusiva ha demostrado ser una herramienta útil en estos niños. La eficacia resulta similar con fórmula elemental en relación con la fórmula polimérica. La aceptación por parte del niño con enfermedad de Crohn de esta terapéutica nutricional es muy superior con el empleo de las fórmulas poliméricas, por su mejor sabor. La comparación entre las distintas fórmulas enterales y los corticoides para obtener remisión clínica y remisión histológica aún no es concluyente. Por medio del tratamiento nutricional se consigue una ingesta nutricional óptima por vía oral, y además con escasos efectos secundarios en relación con el tratamiento con corticoides, por lo que se ha generalizado su uso como primera medida en el paciente pediátrico al ser diagnosticado de enfermedad de Crohn.

>> ABSTRACT

Currently there are two first-line treatments for moderate to severe active Crohn's disease. Corticosteroid therapy has been used in treatment of the active disease. Exclusive polymeric diet therapy is a well-established treatment for these children. Elemental formulas and polymeric formulas appear to be equally effective. An important element in success of the nutritional treatment of Crohn's disease with these polymeric formulas is the acceptability to child. Comparative data on the therapeutic efficacy of different enteral nutrition formulas and corticosteroids to obtain clinical remission and to induce mucosal healing in paediatric Crohn's disease are still scarce. The optimal nutritional intake provided by the commonly used different formulas together with the lower incidence of adverse effects, represent an important advantage for nutritional therapy as first-line therapy for children with active Crohn's disease compared to corticosteroids. Enteral feeding seems to be the ideal treatment for a child with newly diagnosed Crohn's disease, and most of children there seen to drink the polymeric formula.

Correspondencia

C. Sierra Salinas, V. M. Navas López, J. Blasco Alonso. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga. carlos.sierra.sspa@juntadeandalucia.es.

>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede conducir al desarrollo de un estado de malnutrición proteica, energética o proteico-energética, como consecuencia del estado inflamatorio intestinal, con una cascada de acontecimientos que llevan a la pérdida de nutrientes y contribuyen al desarrollo del mal estado nutricional. Los problemas nutricionales son más frecuentes y de mayor entidad en la enfermedad de Crohn (EC), por la frecuente afectación de otros segmentos digestivos —además del colon— y por el retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas, a diferencia de lo que ocurre en la colitis ulcerosa (CU), que habitualmente presenta un intervalo de tiempo considerablemente más corto.

La vigilancia de los trastornos nutricionales así como la elección del soporte nutricional más adecuado son aspectos importantes para el tratamiento de la EII. La posibilidad de frenar el brote en la EC y mantener la remisión constituyen metas nutricionales que deben ser desarrolladas en los próximos años. La actualidad del tratamiento nutricional cobra más interés teniendo en cuenta que la EC —de mayor repercusión nutricional en relación con la CU— debuta antes de los 15 años en torno al 10% de los casos, y que la incidencia global de la enfermedad ha aumentado en los últimos años¹.

>> PROBLEMAS NUTRICIONALES EN LA EII

En el momento del diagnóstico, el niño afecto de CU suele presentar buen estado nutricional, sin repercusión en la talla, aunque puede existir pérdida de peso reciente. Por el contrario, el paciente afecto de EC suele ser diagnosticado tras un tiempo más o menos prolongado al referir síntomas solapados como anorexia, diarrea, febrícula, etc. Por otra parte, la afectación del intestino delgado puede agravar de forma considerable los problemas nutricionales en la EC al comprometer la absorción y digestión de nutrientes. La prevalencia de malnutrición en la EII es muy variable, entre el 20% y 85%, debido a las diferencias en la severidad, localización, extensión, edad y respuesta al tratamiento.

Los problemas nutricionales más frecuentes en la EC, tanto en niños como en adultos, son los défi-

cits de hierro (70%) y/o folato (50%), lo que explica el frecuente hallazgo de anemia. En menor grado, la prevalencia de otros déficits nutricionales en orden decreciente es: vitamina D 60%-70%, zinc 20%, magnesio 20%, calcio 10%-20% y vitamina A 5%-10%.

El aspecto que diferencia especialmente al conjunto de los pacientes pediátricos en relación con los pacientes adultos con EC es el retraso del crecimiento (10%) y el retraso de la pubertad. En el momento del diagnóstico de la EC, un tercio de los casos presenta talla inferior al percentil 3, frecuentemente asociada a un retraso armónico de la maduración ósea y del desarrollo puberal. El enlentecimiento del crecimiento estatural precede al diagnóstico de la EC en el 88% de los casos². Un reto para el gastroenterólogo pediátrico es conseguir que el niño afecto de EC alcance la estatura esperada de adulto. El despistaje precoz del hipocrecimiento en cualquier niño es fundamental para su futuro, de tal modo que una velocidad de crecimiento inferior a 4-5 cm/año o el decalaje de más de una desviación estándar en la curva de talla obligan a la investigación de EC³, aunque aparentemente no exprese otros síntomas.

>> PATOGENIA DE LOS TRASTORNOS NUTRICIONALES

1. Disminución de la ingesta.
2. Malabsorción intestinal.
3. Aumento de las pérdidas intestinales.
4. Interacciones medicamentosas.
5. Aumento de los requerimientos energéticos.

Disminución de la ingesta

El registro dietético suele descubrir una reducción importante en la ingesta energética. Está justificado por diversos factores:

- Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea posprandial.
- La inflamación crónica a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias, algunas de ellas anorexígenas.
- Restricción dietética, frecuentemente por orden médica no bien fundamentada, que limita la alimentación en grado variable.
- Problemas psicológicos derivados del curso de la enfermedad.

Malabsorción intestinal

Especialmente si existe afectación del intestino delgado. El mecanismo es múltiple:

- Reducción de la superficie absorptiva, más aún si se ha realizado resección intestinal.
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal secundario a estenosis.
- Déficit de sales biliares debido a ileítis o a resección ileal.

Aumento de las pérdidas intestinales

Sigue en cierto modo de forma paralela al grado de inflamación intestinal, o bien a través de fístulas, y afecta a electrolitos, minerales, proteínas (enteropatía pierde-proteínas) o sangre.

Interacciones medicamentosas

La malabsorción de folato por la acción de los 5-aminosalicilatos y la malabsorción de grasas por la acción de resincolestiramina son bien conocidas. El efecto nutricional más temido es generado por los corticoides, reduciendo la absorción intestinal de calcio colaborando al desarrollo de la enfermedad ósea asociada a la EII.

Aumento de los requerimientos energéticos

Como consecuencia del síndrome inflamatorio se aprecia un aumento del gasto energético en reposo en relación con la masa magra, especialmente en los brotes de EC⁴. El aumento del gasto energético en reposo de forma prolongada y no compensado por la ingesta energética, interviene en el desarrollo del retraso en el crecimiento. Otros factores como fiebre, procesos infecciosos y efectos de los corticoides también están involucrados en el incremento de los requerimientos energéticos. Los requerimientos energéticos de los niños con EC están comprendidos entre el 5% y el 35%, dependiendo del estado nutricional y del grado de actividad de la enfermedad⁵. En el adulto se ha descrito un aumento de la oxidación lipídica y de la termogénesis alimentaria en los pacientes con EC ileal en fase quiescente⁶, no existiendo datos pediátricos. La valoración en la oxidación de sustratos energéticos hace pensar en que el *turn-over* proteico está correlacionado con la actividad de la enfermedad y disminuido por el efecto de los corticoides que provocan hipercatabolis-

mo proteico con la consiguiente reducción de las reservas proteicas⁷.

Fisiopatología del retraso del crecimiento en la EC

El nivel de IGF-1 suele estar disminuido, pero realmente refleja más bien el estado nutricional, como lo demuestra la recuperación tras instaurar soporte nutricional. No obstante, diversos factores justifican el bajo valor de IGF-1, como la propia malnutrición, el efecto de las citoquinas y la supresión por la terapia con corticoides⁸. Existe un evidente efecto deletéreo del síndrome inflamatorio crónico en el retraso del crecimiento. Se ha comprobado en animales el papel del TNF- α , citoquina proinflamatoria, como responsable de caquexia y de detención en la talla^{9,10}, y también se ha comprobado con la interleukina-6¹¹. En la EC se aprecia, especialmente en los brotes, un aumento de TNF- α , que puede inhibir la proliferación osteoblástica y estimular la resorción osteoclástica.

Tanto los déficits nutricionales como el propio proceso inflamatorio, además del efecto adverso de los corticoides, se han incriminado en la patogenia de la osteopenia en estos pacientes. El papel de la propia inflamación queda demostrado por el hecho de que una proporción no despreciable de pacientes con EC presenta osteopenia e incluso osteoporosis en el momento del debut de la enfermedad, cuando aún no ha recibido tratamiento esteroideo. Probablemente, la acción de las interleucinas-1 β e interleucina-11, junto con los TNF- α , favorece la diferenciación y la actividad de los osteoclastos.

El tratamiento con corticoides constituye un aspecto fundamental en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con EII, siendo el objetivo principal el control del brote de la enfermedad al no responder a otros tratamientos previos, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento esteroideo no mantiene la remisión desde un punto de vista endoscópico-histológico. Los corticoides en dosis bajas (prednisona/prednisolona a 0,2-0,3 mg/kg/día), al provocar mejoría clínica, consiguen aumentar la ingesta y, por tanto, mejoran la situación nutricional con apenas repercusión negativa en el crecimiento; sin embargo, dosis superior a 0,2-0,3 mg/kg/día —normalmente requerida para el control de los síntomas—, ocasiona enlentecimiento en el crecimiento principalmente por las alteraciones en el

metabolismo proteico¹². La severidad del hipocrecimiento está por tanto relacionada directamente con la severidad de la enfermedad, la cronicidad y la dosis acumulada de corticoides.

>> RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN INTESTINAL Y NUTRIENTES

Determinados componentes de la dieta pueden ejercer un efecto beneficioso al reducir la actividad inflamatoria intestinal. Se conoce el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3, por medio de la disminución en la producción de citoquinas, y también en la expresión de moléculas de adhesión, y la actividad quimiotáctica de los leucocitos. Los trabajos publicados en adultos con EII arrojan resultados inciertos. Por otro lado, los ácidos grasos de cadena corta procedentes de la fermentación de los carbohidratos no absorbidos, especialmente el butirato —por ser el principal sustrato energético para el epitelio del colon—, pueden jugar un papel importante en la patogenia de la colitis por CU y en la reservoritis.

La acción beneficiosa del butirato en la CU tiene lugar por su acción como sustrato energético y también por poseer efecto antiinflamatorio. No obstante, en niños no se ha comprobado hasta el momento eficacia terapéutica con la modificación de la flora colónica por medio de prebióticos ni probióticos. Los efectos teóricos de la glutamina sobre la disminución en la actividad inflamatoria y en la permeabilidad intestinal no se han demostrado con el empleo enteral del referido aminoácido.

El polipéptido *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) modula el crecimiento epitelial intestinal, posee efecto antiinflamatorio y está presente de forma biológicamente activa en la leche humana y en la de vaca¹³. Un estudio abierto y no controlado que empleaba una fórmula polimérica con TGF- β en niños afectados de EC reportó una tasa de remisión de 79%¹⁴, abriendo una nueva estrategia terapéutica en la EC pediátrica.

>> OBJETIVOS Y MODALIDADES DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EII

Las modificaciones dietéticas tienen por objeto los siguientes aspectos:

- A) Prevenir y/o corregir los defectos nutricionales con la idea final de asegurar un crecimiento adecuado.
- B) Constituir una alternativa eficaz al tratamiento farmacológico, en particular a los corticoides, para el control de la enfermedad.

En general, a los pacientes con EII no se les debe prescribir dietas restrictivas, pues se añade el factor de una alimentación poco variada —muy poco atractiva— a los factores propios de la enfermedad. La eliminación o reducción de lácteos se ha propuesto con excesiva frecuencia en los pacientes con EII con la creencia de que la lactosa agrava los brotes de diarrea, con lo que se agrava el estado ya precario de salud ósea al disminuir el aporte de calcio alimentario.

Hay que individualizar la tolerancia del niño enfermo con EII a la lactosa, pues es muy poco frecuente que el yogur y la leche fermentada ocasionen diarrea y/o dolor abdominal³. La dieta debe ser equilibrada y diversificada, con mayor frecuencia de consumo de pescado —especialmente el azul—, por su riqueza en ácidos grasos poliinsaturados ω -3, de acción antiinflamatoria, y mayor ingesta de frutas y verduras. No tiene fundamento instaurar una dieta pobre en grasas excepto en caso de resección intestinal, especialmente si afecta al íleon, ni tampoco ofrecer dieta pobre en fibras, salvo en aquellos pacientes con estenosis intestinal, de modo especial si es en el colon. La acción de la fibra soluble como fuente de ácidos grasos de cadena corta puede ejercer un efecto antiinflamatorio sobre la mucosa intestinal.

El papel de la nutrición en el tratamiento de la CU ocupa un lugar discreto en el arsenal terapéutico. En los brotes graves de CU, la nutrición enteral como coadyuvante a los corticoides obtiene los mismos resultados que la nutrición parenteral, aunque estaría formalmente contraindicada en caso de hemorragia masiva, perforación cólica y megacolon tóxico. La administración de fibra soluble de fermentación lenta (*Plántago ovata*) en pacientes adultos con CU en remisión parece ser tan eficaz como la mesalazina en la prevención de la recidiva de la enfermedad, en íntima relación con el incremento de la producción fecal de butirato¹⁵.

La estrecha relación entre inflamación intestinal y la EII forjó la teoría de que por medio de la terapéutica nutricional podría no sólo mejorar el

estado nutricional, sino también actuar realmente como tratamiento primario de la EC. Los primeros estudios se basaron en la hipótesis de que la presencia intraluminal de proteína entera contribuye al inicio y posterior mantenimiento de la actividad inflamatoria. Se sospechó la eficacia terapéutica primaria de la dieta elemental en un estudio no controlado, donde los pacientes de EC en espera de intervención quirúrgica parecían experimentar una mejoría en la actividad clínica y en el estado nutricional¹⁶.

La supresión de la carga antigénica como mecanismo corrector condujo a la administración de dieta elemental, mostrándose tan eficaz como los esteroides en dosis de 0,75 mg/kg/día, en la inducción de la remisión clínica en pacientes adultos y pediátricos con EC, demostrándose también disminución de la excreción fecal de citoquinas proinflamatorias y en los índices de permeabilidad intestinal. Posteriormente, en un estudio abierto y no controlado, Beattie¹⁷ describió en siete niños y adolescentes con EC activa la eficacia de la alimentación polimérica exclusiva con fuente proteica de caseína con un elevado contenido en TGF- β_2 , durante ocho semanas. A diferencia de las dietas elementales y semielementales empleadas hasta entonces, el buen sabor y la textura permitían la administración oral con buena aceptación por parte del niño con notable mejoría en el aspecto clínico, con reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias y disminución de la tasa sérica de marcadores inflamatorios¹⁸.

Según los resultados de tres metaanálisis publicados a mediados de los años noventa, el tratamiento nutricional era menos eficaz que el tratamiento convencional con corticoides para la inducción de la remisión de la EC¹⁹⁻²¹. Posteriormente se han sucedido resultados controvertidos, unos a favor de los corticoides²², otros sin encontrar diferencias, como el de Heuschkel²³, efectuado sólo en niños. Probablemente, la discrepancia se deba más a las diferencias en la edad, a la actividad de la enfermedad, al tratamiento coadyuvante con 5-ASA y a cuestiones metodológicas de tamaño de la muestra o de aleatorización. Independientemente de estas diferencias en la eficacia, existe una resistencia de los gastroenterólogos pediátricos al uso de corticoides en la EC debido a sus numerosos efectos adversos, especialmente en relación con el crecimiento, la densidad mineral ósea y la imagen corporal.

Por otra parte, está bien establecido que los corticoides no logran curar la mucosa²⁴. Todo ello ha conducido a la buena aceptación del tratamiento nutricional primario como estrategia de primera línea, sobre la base de los buenos datos de eficacia para alcanzar la remisión —al menos clínica—. Otras consecuencias del tratamiento nutricional son la rápida restitución nutricional, los efectos beneficiosos sobre el crecimiento y el menor número de efectos secundarios.

El mecanismo por el que el tratamiento nutricional primario ejerce sus efectos terapéuticos en la EC no está bien aclarado, pero pueden postularse diversas posibilidades. Puede afirmarse que la patogenia de la EC expresa el resultado de tres cofactores esenciales: los factores ambientales, la sensibilidad del huésped y la lesión tisular mediada. Los nutrientes, como componente del ecosistema intestinal, pueden influir en el ambiente intestinal y, también como componentes de las membranas celulares, pueden mediar en la expresión de las proteínas asociadas a la respuesta inmunitaria. Los déficits nutricionales de micronutrientes pueden además participar en la patogenia de la enfermedad al alterar los mecanismos de reparación tisular²⁵. También se ha demostrado el efecto antiinflamatorio de la fórmula polimérica en niños²⁶ con reducción de interleucina-6 y aumento en IGF-1.

No se han demostrado diferencias significativas en los resultados en relación con la fuente de nitrógeno de la dieta, obteniendo el mismo grado de respuesta con dieta elemental, fórmulas semielementales y fórmulas poliméricas²⁷. Tampoco se ha demostrado diferencias con el enriquecimiento con glutamina²⁸, describiendo resultados no concluyentes en relación con la fuente grasa, aunque este aspecto requerirá estudios más amplios. El último metaanálisis actualizado²⁷ vuelve a demostrar que el tratamiento con corticoides es más efectivo que el tratamiento nutricional primario para inducir la remisión clínica en la EC del adulto.

Los resultados de los ensayos pediátricos recientes favorecen el tratamiento nutricional primario en la EC, por lo que puede sugerirse que los beneficios del tratamiento nutricional difieren entre los niños y los adultos. Se han realizado estudios con el objetivo de determinar la tasa de remisión tras el soporte nutricional exclusivo durante un periodo variable de 4 a 10 semanas.

Borrelli²⁹, en un estudio prospectivo y aleatorizado que compara la eficacia de la fórmula polimérica suplementada en TGF- β (19 casos) frente a los corticoides (18 casos), encuentra al final de 10 semanas de tratamiento remisión clínica en el 79% de los pacientes menores de 18 años tratados con fórmula polimérica frente al 67% de los que recibieron corticoides (sin diferencia significativa); sin embargo, la proporción de remisión histológica fue significativamente más elevada en el grupo del tratamiento nutricional primario (74% vs. 33%).

Ludvigsson³⁰ estudia a 31 pacientes menores de 17 años diagnosticados de EC, 16 de los cuales recibieron dieta elemental y 17 fórmula polimérica convencional, encontrando una tasa de remisión (definida como PCDAI \leq 10 o descenso del PCDAI del 40%) de 69% y 82%, respectivamente, con una tasa global de 75%. Day³¹ incluye 27 pacientes niños y adolescentes (15 en el primer brote y 12 en recaída), recibiendo todos fórmula polimérica, convencional o enriquecida con TGF- β , durante 8 semanas, y aprecia una tasa global de remisión de 79% (80% en los pacientes en su primer brote y 58% en los que presentan recaída).

Johnson³² estudia la diferencia entre el tratamiento nutricional exclusivo con fórmula polimérica (24 casos) con el tratamiento nutricional que aporta el 50% de las necesidades calóricas con fórmula polimérica (26 casos), y encuentra remisión en el 42% de los niños con EC sometidos a tratamiento nutricional exclusivo y en el 15% de los que sólo lo recibían de forma parcial, lo que sugiere que el suplemento a largo plazo de fórmula polimérica no suprime la inflamación ni previene recaídas. Afzal³³ estudia la evolución de la calidad de vida empleando una fórmula polimérica suplementada con TGF- β durante 8 semanas en 26 niños y describe remisión clínica en 23 de ellos, argumentando que la

mejoría en la calidad de vida predice la remisión clínica pero no la histológica. Akobeng²⁸ estudia la diferencia en la respuesta al tratamiento nutricional enriquecido o no con glutamina durante 4 semanas, pero no aprecia cambios entre ambas fórmulas, describiendo una tasa de remisión de 56%.

El objetivo principal en el tratamiento de la EC es la curación de la mucosa intestinal afecta. El control de los síntomas —remisión clínica— no es equivalente a la remisión histológica. Son muy pocos los trabajos que evalúan endoscópicamente el resultado del tratamiento nutricional primario en niños con EC tras 6-8 semanas de tratamiento. Fell¹⁴ describe, tras 8 semanas de tratamiento con fórmula polimérica suplementada con TGF- β , curación histológica en 2/25 (8%) muestras de colon y en 13/20 (65%) muestras de íleon terminal. Borrelli²⁹ describe en su serie, tras administrar fórmula polimérica con TGF- β durante 10 semanas, una mejoría histológica en el 74% de los pacientes.

Puede afirmarse que el tratamiento nutricional primario en niños con EC es tan eficaz como los corticoides en la inducción de la remisión, pero sin sus efectos deletéreos. Con estos datos, parece adecuado elegir aquella terapia con menores efectos adversos, aunque se precisan nuevos estudios que abarquen suficiente número de casos para permitir definir aspectos concretos de la respuesta al tratamiento nutricional. En EE.UU. y en Europa no se siguen los mismos criterios a la hora de utilizar la nutrición como tratamiento inicial para la inducción de la remisión. La tendencia americana conduce a una menor frecuencia del tratamiento nutricional (generalmente en forma de dieta elemental), mientras que los gastroenterólogos europeos lo empleamos con frecuencia como pauta de primera línea para la inducción de la remisión, con lo que se abren distintas posibilidades, como es el empleo conjunto con inmunomoduladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cézard JP, Hugot JP, Mougenot JF, Navarro J. Maladie de Crohn. En: Navarro J, Schmitz J (eds.). Gastroentérologie Pédiatrique, 2^a édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2000: 354-78.
2. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. Gastroenterology. 1988; 95: 1523-7.
3. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Nutritional treatment in childhood Crohn's disease. Arch Pediatr. 2005; 12 (8): 1255-66.

4. Varille V, Cézard JP, de Lagausie P, Bellaïche M, Tounian P, Besnard M, et al. Resting energy expenditure before and after surgical resection of gut lesions in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 13-9.
5. Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Herman MB, Isseman, RM, Lake AM. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 15-27.
6. Mingrone G, Capristo E, Greco AV, Benedetti G, De Gaetano A, Tataranni PA, et al. Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation in Crohn disease. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 325-30.
7. Thomas AG, Miller V, Taylor F, Maycock P, Scrimgeour CM, Rennie MJ. Whole body protein turnover in childhood Crohn's disease. *Gut.* 1992; 33: 675-7.
8. Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, Poole S, Farthing MJ. Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut.* 2000; 46: 694-700.
9. Schwartz GJ. Neural-immune gut-brain communication in the anorexia of disease. *Nutrition.* 2002; 18: 528-33.
10. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia and inflammation. *J Exp Med.* 1988; 167: 1211-27.
11. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1997; 99: 643-50.
12. Goulet O, Serceau F. Maladies inflammatoires du tube digestif. En: Goulet O, Vidaihet M (eds). *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique. Progrès en Pédiatrie 13.* Paris: Doin; 2002, p 267-82. Nouvelle Série.
13. Donnet-Hughes A, Duc N, Serrant P, Vidal K, Schiffrin EJ. Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor- β . *Immunol Cell Biol.* 2000; 78: 74-9.
14. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 281-9.
15. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (2): 427-33.
16. Voitk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this a primary therapy? *Arch Surg.* 1973; 107 (2): 329-33.
17. Beattie RM, Chiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994; 8: 609-15.
18. Phylactos AC, Fasoula IN, Arnaud-Battandier F, Walter-Smith JA, Fell JM. Effect of enteral nutrition on antioxidant enzyme systems and inflammation in paediatric Crohn's disease. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 883-8.
19. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1995; 108 (4): 1056-67.
20. Fernández-Bañares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gasull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995; 19 (5): 356-64.
21. Messori A, Trallori G, D'Albrasio G, Milla M, Vannozi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31 (3): 267-72.
22. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; (3): CD000542.
23. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 8-15.
24. Landi B, Ahn TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *Gastroenterology.* 1992; 102 (5): 1647-53.
25. Gasull MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: S79-83.
26. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinsk K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38 (3): 270-5.
27. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Nutrición enteral para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus 2007, Número 2.* Oxford: Update Software Ltd.

28. Akobeng AK, Millar V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamina-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30 (1): 78-84.
29. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (6): 744-53.
30. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in pediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (3): 327-35.
31. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21 (10): 1609-14.
32. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut.* 2006; 55 (3): 356-61.
33. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 (2): 167-72.