

[ r e v i s i ó n ]

# Avances moleculares en nutrición y su impacto clínico

M. Aguilera Gómez\* y M. A. Calleja Hernández\*\*

\*Doctora en Farmacia y Licenciada en Bioquímica. Fundación de Investigación Biomédica de Andalucía Oriental Alejandro Otero. Unidad de Farmacogenética. UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

\*\*Doctor en Farmacia. Director de la UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

## Palabras clave

nutrición, genómica, proteómica, metabolómica, biomarcadores, salud, enfermedad

## >> RESUMEN

La investigación realizada en el campo de la nutrición en la última década se ha enfocado a la promoción de la salud, prevención de enfermedades y mejora de la interpretación de los numerosos estudios realizados con las tecnologías de última generación, llamadas "Tecnologías Ómicas", que permiten y persiguen la comprensión de la funcionalidad de las células y los organismos como sistemas biológicos completos. De este modo, el avance en el estudio de los mecanismos moleculares nutricionales permite evidenciar que la información contenida en el genoma humano es sensible al entorno nutricional.

Revisamos en la primera parte de este artículo el cambio conceptual producido en esta área, la nueva terminología y los conceptos que se manejan en la actualidad, como resultado de la evolución producida en nutrición molecular, especialmente aquellos relacionados con nutrigenómica y nutrigenética. Incluimos posteriormente los nuevos conceptos para los alimentos y sus componentes que presentan efectos documentados específicos sobre el metabolismo humano y en último grado sobre el binomio salud-enfermedad. En la tercera parte, desglosamos de forma específica el impacto clínico de la investigación realizada en la era personalizada de la nutrición, estratificada de acuerdo a determinadas enfermedades. Presentamos así, las bases moleculares que evidencian la relación-interacción existente entre aspectos genéticos y ambientales (dieta), y la alteración del fenotipo del metabolismo. Finalizamos la revisión con un breve resumen que aborda los aspectos éticos-legales-sociales suscitados por la aplicación en la práctica clínica de los avances moleculares producidos en nutrición.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 1-19

## Key words

nutrition, genomics, proteomics, metabolomics, biomarkers, health, disease

## >> ABSTRACT

The research performed in the nutrition field for the last decade has focused on promoting health, preventing diseases, and improving the interpretation of a number of studies done with the last generation technologies, the so-called "omics technologies", which allow and pursue understanding the functioning of cells and organisms as complete biological systems. In this way, the advance in the study of nutritional molecular mechanisms shows that the information

contained in the human genome is sensitive to the nutritional environment.

In the first part of this article, we revise the conceptual change occurred in this area, the new terminology, and the concepts being used currently as a result of the advances that have taken place in molecular nutrition, particularly those related with nutrigenomics and nutrigenetics. We then include the new concepts for the foods and their components that have specific documented effects on human metabolism and, in the last instance, on the binominal health-disease.

In the third part, we specifically detail the clinical impact of the research done at the era of personalized nutrition, stratified according to particular diseases. We thus present the molecular bases evidencing the relationship-interaction existing between genetic and environmental (diet) factors, and the alteration of the metabolism phenotype. We end our review with a brief summary addressing the ethical-legal-social issues caused by the implementation in the clinical practice of the molecular advances that have occurred in nutrition.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 1-19

---

*Correspondencia*

M. Aguilera Gómez. UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. Tel.: 958 02 01 08. Fax: 958 02 00 04. E-mail: maguiler@ugr.es

## >> INTRODUCCIÓN

La nutrición es la ciencia del estudio de la relación que existe entre los alimentos y la salud, especialmente en la determinación de una dieta equilibrada y específica. Los nutricionistas son profesionales de la salud que se especializan en esta área de estudio, y están entrenados para proveer consejos dietéticos. La nutrición es el proceso biológico en el que los organismos asimilan los alimentos y los líquidos necesarios para el funcionamiento, el crecimiento y el mantenimiento de sus funciones vitales. La nutrición hace referencia a los nutrientes que componen los alimentos y comprende un conjunto de fenómenos involuntarios que suceden tras la ingestión de los alimentos, es decir, la digestión, la absorción o paso a la sangre desde el tubo digestivo de sus componentes o nutrientes, su metabolismo o transformaciones químicas en las células y excreción o eliminación del organismo.

La dieta, que es la pauta de consumo habitual de alimentos, tiene como objetivo principal el aporte de energía a los individuos, sin embargo tiene un efecto bidireccional en la respuesta del organismo y en la adaptación del mismo a su ambiente. Se proponen modelos de dietas equilibradas y saludables equiparables en nutrientes a pesar de la variabilidad (Young y Scrimshaw, 1979) y el fuerte componente cultural ejercido por las distintas poblaciones (Serour, 2007). La dieta puede ser considerada como uno de los factores ambientales a los que está sometido un individuo de forma continuada y que por tanto tiene una influencia directa en su propio metabolismo y en su estado de salud.

El metabolismo humano está bien adaptado a una gran variedad de alimentos y sustancias derivadas de compuestos encontrados en la naturaleza (Ghosh et al., 2007). Sin embargo, los individuos no responden igual a la dieta, así deben ser alimentados de forma diferente en función de su genética y de sus necesidades metabólicas. La secuenciación del genoma humano (Proyecto Genoma Humano) y el estudio de su variabilidad interindividual han permitido la creación del concepto de nutrición molecular o personalizada, en la que se pretende ejercer un efecto global sobre el estado de enfermedad y/o salud de forma individualizada, integrando todos los efectos moleculares que ejercen los elementos que interaccionan directamente con el individuo en cada etapa de la vida: nutrientes, fármacos, medio ambiente. Las nuevas estrategias soporte en nutrición clínica se basarán en la incorporación de los avances y la evolución de la tecnología genómica.

Una revisión de conceptos y de la evolución de la terminología utilizada es necesaria debido a la revolución de los avances tecnológicos y a su aplicación en las ciencias de la alimentación y nutrición para una adecuada interpretación e integración de datos y resultados de investigación.

La figura siguiente sintetiza el pasado, presente y futuro de la nutrición de acuerdo a la disponibilidad de información y a los nuevos conocimientos.

En la actualidad se persigue la realización de intervenciones dietéticas más efectivas, de acuerdo a

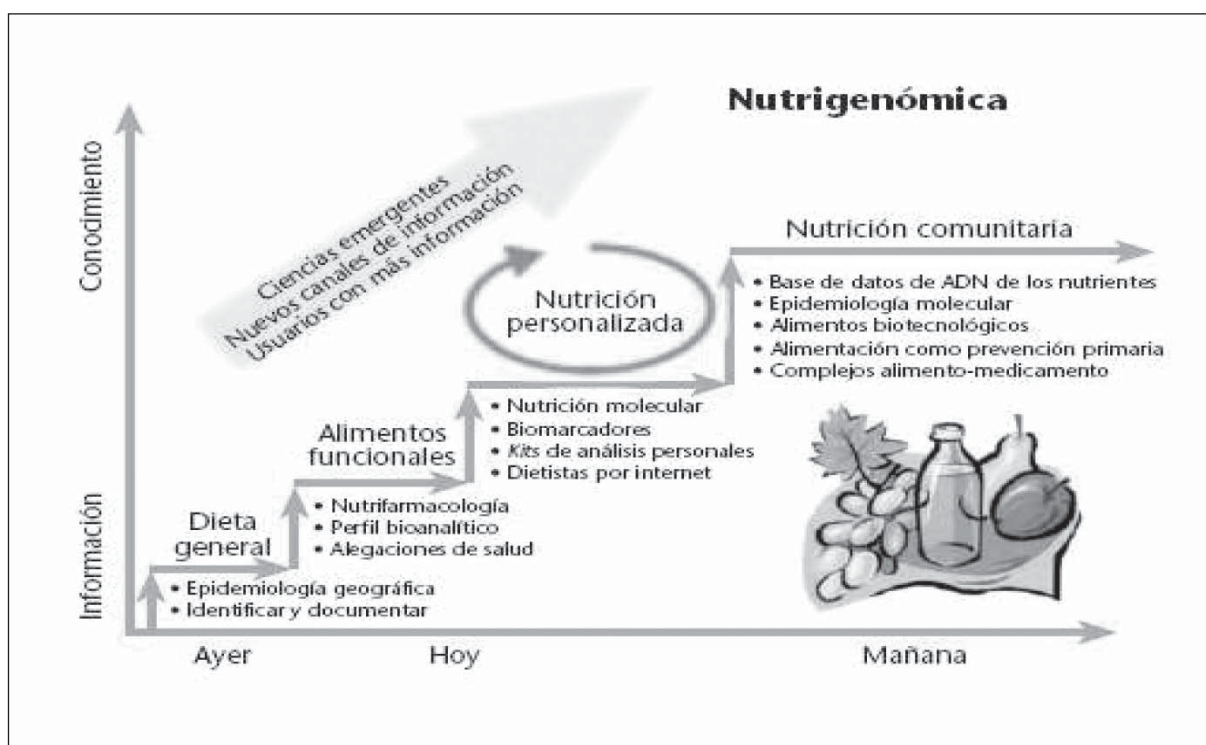


FIGURA 1. Ayer, hoy y mañana de la nutrición (Gómez-Ayala, 2007).

toda la información disponible: la prescripción, preparación y administración de fórmulas con nutrientes, suplementos y componentes específicos que ejerzan un efecto de control a nivel de genes.

Este trabajo presenta la nueva terminología en nutrición y las nuevas tendencias de acuerdo a las ciencias y tecnologías emergentes. También se hará un análisis del efecto molecular de determinados nutrientes y sustancias biológicamente activas en etapas clave del individuo y en aquellos individuos con estados de salud comprometidos.

## >> NUTRICIÓN MOLECULAR PARTE I: EVOLUCIÓN DE LOS CONCEPTOS Y TERMINOLOGÍA

### Genómica nutricional: interacciones genes-nutrientes

La genómica nutricional es una ciencia que representa la aplicación de la biología molecular de sistemas para avanzar en el conocimiento de las bases de las interacciones funcionales entre los ali-

mentos o sus componentes con el genoma de los individuos, en los ámbitos celulares y sistémicos, y tienen el objetivo último de profilaxis o terapia de enfermedades (Muller y Kersten, 2003).

A continuación presentamos un listado de los principios fundamentales que han impulsado el estudio de la genómica nutricional (Kaput 2004):

- Algunos componentes de la dieta pueden actuar alterando la expresión o estructura de los genes.
- La dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad.
- Genes regulados por la dieta pueden jugar un papel importante en el inicio, incidencia y progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas.
- La constitución genética individual puede influir sobre el binomio salud-enfermedad.
- Las intervenciones dietéticas basadas en las necesidades nutricionales, el estado nutricional y el genotipo se utilizarán para prevención y terapia de enfermedades crónicas.

La genómica nutricional engloba todos los estudios realizados a nivel de los genes con diferentes enfoques tecnológicos: nutrigenómica, nutrigénica, epigenética, transcriptómica.

### **Nutrigenómica: influencia de los nutrientes sobre la expresión genética**

La nutrigenómica analiza de forma prospectiva las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de los genes. Las nuevas tecnologías de la biología molecular, los microarrays o biochips (tecnologías de micromatriz) y la bioinformática son las herramientas que se utilizan para avanzar en el conocimiento de las interacciones nutrientes-genes (Kaput y Rodríguez, 2004).

Kaput et al., 2004 describían la existencia de evidencias del impacto de los nutrientes a nivel celular, los cuales pueden:

- Actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorece la síntesis de receptores.
- Ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, influyendo en las concentraciones de sustratos o intermediarios.
- Influir positivamente o negativamente sobre las rutas de transducción de señales.

Sin embargo, encontrar patrones o modelos de expresión de genes modificados por la dieta en determinados genotipos, a pesar de saber que ya existe una relación directa, se dificulta por las diferencias individuales cualitativas y cuantitativas del genoma junto a la imprecisión del detalle de la dieta.

### **Nutrigenética: influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes. Polimorfismos. Poblaciones. Nutrición personalizada**

La nutrigenética analiza de forma retrospectiva las variantes genéticas individuales que condicionan la respuesta clínica a los diferentes nutrientes. Este tipo de análisis permite personalizar la nutrición (Ordovas y Mooser, 2004).

Cada individuo es genéticamente único (incluyendo la epigenética) y fenotípicamente distinto.

El genoma humano es igual en un 99,9% entre todos los individuos, así existe un 0,1% de variabilidad genética que puede explicar, junto a los condicionantes ambientales las diferencias fenotípicas entre los individuos.

El avance en esta área se ha producido gracias a las nuevas herramientas “ómicas” y a las de biología molecular para la detección de polimorfismos específicos o Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) determinantes de efectos clínicos. Los SNPs importantes en nutrigenómica son aquellos que se presentan con elevada frecuencia en la población general y aquellos que modifican o regulan proteínas relevantes en rutas metabólicas, generando alteraciones en la actividad de dichas enzimas. La evidencia del efecto clínico de los SNPs presentes en determinados alelos los convierte en biomarcadores (Kussman et al., 2006).

Pequeñas diferencias en la frecuencia de la presencia de un alelo puede conducir a diferencias en la respuesta biológica, incluida la respuesta a la dieta. La probabilidad de heredar variantes genéticas causantes o interactivas de enfermedades varía entre poblaciones y este fenómeno es atribuido a causas del azar, a la presión selectiva, etc. La mayoría de las variaciones genéticas, 86-88%, ocurren entre una misma población geográfica (por ejemplo África), mientras que sólo un 12-14% es diferente entre poblaciones geográficas diferentes, por ejemplo entre Asia y Europa (Jorde y Wooding, 2004).

La nutrición personalizada persigue generar pautas y recomendaciones específicas sobre la mejor composición de la dieta para el óptimo beneficio de cada individuo (Bouwman et al., 2008). La aplicación de los nuevos conocimientos puede contribuir al consenso entre la gran diversidad de recomendaciones generales formuladas por diferentes entidades y gobiernos, que dan lugar a una evolución de modelos diferentes y pirámides alimentarias para personalizar la nutrición (Bouwman et al., 2007).

Existen también modelos poblacionales de alimentación para prevención de riesgos de una enfermedad determinada.

### **Epigenética nutricional**

La epigenética es la herencia de rasgos o caracteres a través de mecanismos que son indepen-

dientes de la secuencia primaria del DNA e incluye la herencia de patrones de expresión genética y/o niveles de expresión que contribuyen a las diferencias fenotípicas entre individuos, incluidos los de los hermanos gemelos. La epigenética nutricional se refiere al efecto de los nutrientes sobre el DNA/cromatina y por tanto sobre la expresión de genes, que así es capaz de programar y reprogramar las conexiones biológicas con consecuencias multigeneracionales.

Los principales tipos de información epigenética se generan a través de los siguientes procesos (Stover y Caudill, 2008):

- La metilación de la citosina del DNA es una modificación del DNA, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una DNA-5 metiltransferasa. La metilación del DNA ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.
- La impronta genética es un fenómeno genético por el que determinados genes son expresados de un modo específico dependiente del sexo. Existe una pequeña proporción de genes (< 1%) que está «impresa», es decir, que su expresión depende de sólo uno de los alelos, porque el otro está silenciado, convirtiéndose en haploide y por tanto se elimina la protección que confiere el ser diploide contra mutaciones recesivas. Se ha encontrado una característica estructural en los genes con impronta, son deficientes en secuencias repetitivas.
- Modificación de histonas: incluyendo acetilación, metilación y fosforilación, cuyas consecuencias podrían ser i) la facilidad con la que proteínas asociadas a cromatina podrían acceder al DNA. ii) la generación de combinaciones de modificaciones en un extremo de histona, o en varios dentro de un nucleosoma. iii) Las estructuras de eucromatina y heterocromatina serán en mayor medida dependientes de las concentraciones locales de histonas modificadas.
- Eventos de programación y reprogramación: El embrión parece ser especialmente sensible a las adaptaciones inducidas por nutrientes en la expresión genética. De este modo, aquellos patrones o perfiles de expresión genética

durante la fase embrionaria pueden persistir y condicionar los patrones de expresión en los adultos. Se postula la teoría de que los nutrientes pueden actuar en las fases tempranas de la vida reprogramando los efectos adversos en la vida adulta, dando lugar a riesgos para hipertensión, obesidad, resistencia a insulina (riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes).

### **Transcriptómica nutricional**

Permite obtener el análisis de la expresión genética global en diferentes condiciones. Es una tecnología que está bien desarrollada, y que permite obtener una panorámica de expresión genética virtual de todos los genes en un solo experimento de micromatriz (microarray), midiendo el número de copias de RNA mensajero correspondiente a un determinado gen.

Los factores transcripcionales actúan como sensores de nutrientes y modifican el nivel de la transcripción de genes específicos del DNA de acuerdo a los niveles de componentes ingeridos, influenciando en última instancia una amplia gama de funciones celulares.

Las limitaciones de los estudios transcriptómicos es la disponibilidad de tejidos para la extracción del RNA. La solución se había planteado obteniendo los perfiles de expresión en RNA de sangre periférica, pero se ha observado que la expresión genética puede tener un efecto tejido-dependiente.

### **Proteómica nutricional**

Es la medida cuantitativa de los cambios producidos en las proteínas provocados por la dieta, incluyendo las modificaciones post-traduccionales. La ventaja de la proteómica nutricional es que no sólo genera datos para la caracterización y eficacia, sino también genera dianas para una posible intervención dietética (Kussman y Affolter, 2006).

Se estima que el proteoma humano contiene varios cientos de miles de proteínas y un orden de magnitud superior de isoformas y variantes. Asimismo, la concentración de proteínas en una célula es seis veces mayor que las proteínas del



proteoma humano y casi 10 veces mayor en el total del cuerpo humano. Un gen puede dar lugar a una familia de proteínas (Kettman, 2002).

La proteómica se interesa por el nivel de expresión de las proteínas, por la estructura proteica y por la función proteica. Los avances más notorios en los últimos años en proteómica han sido obtenidos gracias a las técnicas de espectrometría de masas y a una eficiencia mejorada en separación, estrategias de depleción y técnicas de enriquecimiento.

Los dos principales enfoques en la actualidad para la identificación de proteínas son:

- i) “Enfoque gel”, donde la visualización de proteínas se realiza en un gel de dos dimensiones separándose las mismas por su masa y punto isoeléctrico, y posteriormente se escinde, digiere e identifica por espectrofotometría de masas (Görg, 2004).
- ii) Identificación proteica por tecnología multidimensional, en la que se digieren previamente la mezcla de proteínas, los péptidos resultantes se separan por cromatografía multidimensional y se procede a la detección in situ de los péptidos y a su secuenciación (Washburn et al., 2001).

La búsqueda de biomarcadores en estudios nutricionales conducidas por metodologías proteómicas presentan ventajas frente a los estudios transcriptómicos, principalmente por el tipo de muestras utilizadas en los estudios nutricionales, que preferentemente son obtenidas por técnicas no invasivas, y que se caracterizan por una gran heterogeneidad celular (e.g. sangre periférica). El descubrimiento y la validación de un biomarcador proteico y su relevancia clínica atienden a la función específica del mismo y/o a su cantidad diferencial en situaciones metabólicas bien definidas, de cuyo estudio se encarga la proteómica funcional y la proteómica cuantitativa, respectivamente. Desglosamos a continuación cada una de ellas.

### **Proteómica nutricional funcional**

Comprende el estudio de los efectos fisiológicos de las modificaciones posttransduccionales (PTM) y las interacciones proteínas-proteínas,

sobre el perfil de aquellas proteínas de interés establecido previamente.

#### **– Modificaciones post-trasduccionales:**

- a) La fosforilación proteica, que es una modificación proteica importante en la regulación y la señalización metabólica, se analiza mediante estudios cuantitativos y cualitativos a gran escala que se les ha denominado como fosfoproteómica (Grulher et al., 2005).
- b) La glicosilación proteica (N-glicoproteínas, O-glicoproteínas), es una modificación con una inmensa variabilidad en la naturaleza, por lo que se complica su análisis, que debe ser precedido por un enriquecimiento atendiendo a criterios de sensibilidad y especificidad (Novotny y Mechref, 2005).

– **Interacciones entre proteínas:** su análisis persigue la generación de pistas para la elucidación de la función proteica a gran escala. La evolución del conocimiento de estas interacciones se produce en paralelo con el avance en la tecnología de matrices de proteínas (arrays) o biochips (Kukar y cols. 2002), que son diseñados como distintas combinaciones ligando-receptor: i) péptido-proteína; ii) proteína-proteína; iii) antígeno-anticuerpo; iv) enzima-sustrato; v) receptor de membrana-ligando; vi) proteína-DNA/RNA.

### **Proteómica nutricional cuantitativa**

Las técnicas que se utilizan para cuantificar proteínas se pueden dividir en cuatro categorías:

- Marcaje diferencial de proteínas con colorantes, electroforesis bidimensional y cuantificación relativa por imagen.
- Marcaje diferencial con isótopos, cromatografía y cuantificación relativa por espectrometría de masas.
- Cuantificación relativa de péptidos y proteínas por comparación de datos de cromatografía MS/MS.
- Cuantificación absoluta por punteo proteotípico de los péptidos representativos de cada proteína de interés como estándares internos.

## Metabolómica nutricional

Es la medida cuantitativa de la respuesta metabólica multiparamétrica dinámica de los sistemas vivos frente a estímulos patofisiológicos o modificaciones genéticas provocadas por hábitos alimentarios, intervenciones dietéticas, o datos fenotípicos específicos y en última instancia por el exceso o defecto de nutrientes o sus moléculas bioactivas.

La metabolómica es resultado de determinados avances metodológicos, que citamos a continuación: espectroscopia NMR-resonancia magnética nuclear; MS- Espectrometría de masas; separación previa de componentes metabólicos utilizando GC-Cromatografía de gas tras la derivación química o LC-cromatografía líquida combinados con UPLC-Cromatografía Líquida de UltraRendimiento); CE-electroforesis capilar acoplada a MS; otras técnicas más especializadas como FTIR-Espectroscopía de infrarrojos con la transformada de Fourier y detección electroquímica en matrices son utilizadas con objetivos metabólicos.

Todas estas técnicas han permitido el análisis de la composición multicomponente metabólica de muestras humanas de i) fluidos biológicos: sangre, orina, plasma, semen, líquido amniótico, fluido cerebroespinal, líquido sinovial, fluidos quísticos, aspirados pulmonares, fluidos de diálisis; ii) las muestras de células y tejidos utilizadas son: biopsias y sus extractos lipídicos y acuosos; los estudios se pueden realizar también en modelos celulares *in vivo* como por ejemplo las células Caco-2; levaduras; células tumorales; tejidos esferoides que representan bien modelos sistémicos para hígado y tumores (Lindon et al., 2006).

El metabolismo no es estático, existe la llamada memoria metabólica, o plasticidad metabólica, que refleja la capacidad de adaptación de forma compleja, variada y válida, como se manifiesta en otros procesos de memoria humana, para la adaptación a distintos estilos de vida y nichos ecológicos. Un abordaje aun más amplio de la metabolómica se utiliza para caracterizar el fenotipo metabólico de los individuos, integrando por un lado los polimorfismos genéticos, las interacciones metabólicas con comensales y organismos simbióticos como por ejemplo la microbiota intestinal, y por otro lado factores medioambientales y

comportamentales que incluirían las preferencias dietéticas (Rezzi et al., 2007).

La búsqueda de nuevos biomarcadores válidos es también el objetivo de la integración de los datos obtenidos mediante metabolómica. Así, se ha identificado en esta dirección la necesidad de creación de programas bioinformáticos y algoritmos que permitan elucidar, interpretar y asociar el rol de los metabolitos diferenciales encontrados en los múltiples estudios clínicos realizados.

## Fenotipo nutricional

El fenotipo nutricional es el conjunto de factores genéticos, proteómicos, metabólicos, funcionales y de comportamiento que una vez cuantificados o medidos, formarán la base para el control del estatus nutricional humano (Zeisel et al., 2005). El fenotipo nutricional integra los efectos de la dieta y sus componentes en el estado de enfermedad/salud, siendo así considerado como la indicación cuantitativa de las pautas por las que los genes y el ambiente ejercen sus efectos sobre la salud. De un modo más simplificado se puede decir que es la relación genética entre fenotipo y las variables nutricionales que lo controlan, donde fenotipo es la suma de todos los atributos funcionales relacionados con la dieta y la salud (German, 2003).

## >> NUTRICIÓN MOLECULAR PARTE II:

Numerosos compuestos de la dieta pueden alterar aspectos genéticos y epigenéticos del individuo y por tanto pueden influir sobre la salud. Tanto los nutrientes esenciales, como el calcio, zinc, selenio, ácido fólico, vitaminas C y E, como los nutrientes no esenciales y componentes bioactivos, parecen tener un rol significativo en la influencia sobre procesos celulares asociados a la salud y prevención de enfermedades (ver anexo en pág. 19. Tabla de componentes bioactivos de los alimentos). Se han obtenido resultados sobre la evaluación del papel de control que ejercen sobre el metabolismo carcinogénico, balance hormonal, señalización de señales, diferenciación celular, respuesta inflamatoria, reparación del DNA, control del ciclo celular, apoptosis y angiogénesis (Trujillo et al., 2005).

Los componentes bioactivos de la dieta pueden actuar a nivel genético o epigenético (Davis y Uthus, 2004). Las sustancias activas biológicamente contenidas en determinados alimentos pueden modificar varios procesos simultáneamente. Uno de los retos más importantes es la identificación de qué procesos son modificados de forma aislada o conjunta, y su relevancia o impacto en los cambios fenotípicos que producen en los individuos.

Grupo de nutrientes no esenciales y componentes bioactivos que pueden actuar a nivel genético o epigenético:

- **Fitoquímicos:** Carotenoides, flavonoides, indoles, isotiocianatos, polifenoles, alildisulfuro, monoterpenos, isoflavonas, lignanos, saponinas. El efecto demostrado generalmente de estas sustancias se ha estudiado en cáncer, definiéndose como inhibidores del crecimiento de tumores, acciones anticancerígenas.
- **Zooquímicos:** Ácido linoleico conjugado, ácidos grasos  $\omega$ -3, folato, metionina (German et al., 2003) con efectos positivos sobre el metabolismo lipídico y previniendo enfermedades asociadas directamente a este metabolismo.
- **Fungoquímicos:**  $\beta$ -glucanos, lentinanos, esquizofilanos y otros compuestos polisacáridicos de hongos. (Estos compuestos se han indicado como responsables de retardar el crecimiento de tumores, y de estimular la respuesta inmunológica, activando los macrófagos, linfocitos T e interleuquinas).
- **Bacterioquímicos:** Equol (un metabolito de la daidzeína, otra isoflavona de soja, esta sustancia "secuestra" literalmente la DHT libre ligándose a ella e impidiendo su unión al receptor androgénico, regulando la función reproductiva), butirato y otros compuestos formados por la fermentación específica de fibras dietéticas por la microbiota intestinal endógena y exógena.

### Los alimentos funcionales (AF)

Son aquellos alimentos que son elaborados y consumidos no sólo por sus características nutricionales sino también para cumplir una función específica, como puede ser mejorar la salud y

reducir el riesgo de contraer enfermedades. Para ello se les agregan componentes biológicamente activos, como minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra alimenticia o antioxidantes, etc. A esta operación de añadir nutrientes exógenos se le denomina también *fortificación*. Entre los logros más mencionados en la literatura científica y en el marketing de estos productos alimenticios se encuentra la mejora de las funciones gastrointestinales, el aporte de sistemas redox y antioxidante, así como la modificación del metabolismo de macronutrientes.

**Nutracéuticos o complejos alimento-medicamento:** Son concentrados de sustancias de origen natural, que pueden aislarse desde un alimento, hierbas, y suplementos dietéticos, y que además tienen un efecto determinado y positivo sobre la salud humana. En otras palabras, son los componentes del alimento que le otorga funcionalidad beneficiosa al alimento.

Dichas sustancias se administran en forma de cápsulas o polvos para poner de manifiesto su efecto beneficioso contrastado sobre la salud humana, ya que si éstos sólo forman una parte de los alimentos de la dieta, su efecto beneficioso se diluye.

El avance en las técnicas de purificación de los nutraceuticos o las sustancias activas permitiría testarlos clínicamente para un problema metabólico específico, lo que permitiría intervenciones personalizadas (Subbiah, 2007).

### Nutransgénicos

Es un término acuñado en esta revisión para denominar aquellos alimentos transgénicos de segunda generación, que se han diseñado de forma específica mediante biotecnología con el objetivo de mejorar las carencias nutricionales y así mejorar el estado de salud de los individuos.

Algunos ejemplos de nutransgénicos son:

- De origen vegetal: Arroz dorado enriquecido en vitamina A; colza enriquecida en carotenoides, fresa enriquecida en vitamina C; maíz enriquecido en vitamina E (tocotrienol); tomates transgénicos enriquecidos en vit B2-Ac. Fólico; arroz con mayor biodisponibilidad de Fe y P; tomates transgénicos con flavonoides; semillas para aceites ricos en oléico (soja);



colza rica en oléico, palma (+ oleato y -palmitato); judías, arroz, girasol, maíz y patatas enriquecidas en aminoácidos esenciales: Cys, Met, Ile, Lys; plantas (biofactoría) que expresen moléculas de interés farmacológico: oligosacáridos funcionales, inulina (prebióticos); plantas con proteínas que inmunizan contra determinadas enfermedades (vacunas).

- De origen animal: Leche de vaca enriquecida en proteínas; huevos de gallinas transgénicas con proinsulina; queso y yogur que mejoren el sistema inmune.
- De origen bacteriano: Probióticos manipulados por ingeniería genética: *Lactococcus lactis* (queso) secretoras de Ac. Fólico; *L. lactis* productora de Interleukina 10 humana (colitis ulcerosa).

La barrera del consumo de estos alimentos en las diferentes poblaciones es la determinación real de su inocuidad (Alink et al., 2008) y aspectos de carácter ético-legales. Sin embargo, la descripción de estas limitaciones va más allá del propósito de nuestra revisión.

La conclusión de este apartado es que la evolución progresiva en las tecnologías “ómicas” permitirá aumentar la identificación y validación de los sitios moleculares específicos de acción de las moléculas bioactivas y el descubrimiento de cómo los cambios genéticos (los polimorfismos) y epigenéticos (mutación) en determinadas dienas conllevan a modificaciones fenotípicas en los estados de salud/enfermedad de los individuos (Kussman et al., 2006).

## >> NUTRICIÓN MOLECULAR PARTE III: BINOMIO SALUD-ENFERMEDAD

Definir y entender el estado diferencial de salud humana *vs* enfermedad influenciado por la dieta, a nivel de biomarcadores genéticos, transcriptómicos, proteicos y metabólicos, es un reto tan deseable como difícil. La filtración e integración de los conocimientos generados y validados a nivel molecular en estas áreas contribuirá al desarrollo del conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos beneficiosos/nocivos de determinados nutrientes y sus componentes activos y a la posibilidad de prevención de determinadas enfermedades (Affan y Muller, 2006).

## Nutrición, sistema inmune e inmunocompetencia

Es conocido que el papel de determinados componentes de la dieta en el desarrollo del sistema inmune, en el mantenimiento de la inmunocompetencia a lo largo de las etapas de la vida, y también en el retardo de la inmunosenescencia, es de gran relevancia. Sin embargo los mecanismos moleculares de las sustancias bioactivas, a pesar de ser múltiples son también muy complejos y requieren aun de la realización de numerosos estudios para verificar sus efectos (Ferguson y Philpott, 2007).

La reducción de la inflamación crónica y sus consecuencias puede representar el mecanismo clave por el que se puede reducir la transducción de señales y a través de efectos antioxidantes responsables de la acción sobre el sistema inmune que pueden controlar los siguientes procesos: disminución de las células T circulantes, disminución de la fagocitosis por neutrófilos, disminución de la proliferación de linfocitos, disminución de células Natural Killer (NK), alteración de citoquinas, alteración de la producción de inmunoglobulinas. Se han identificado algunas sustancias relacionadas con dichos procesos, cuyo efecto y magnitud son dosis-dependientes:

- i) Macronutrientes: aminoácidos como la glutamina o la arginina; lípidos como el ácido omega-3 poli-insaturado; DHA (ácido docosahexanoico) y EPA (ácido eicosapentanoico) y varios carbohidratos como son las fuentes de beta-glucanos.
- ii) Micronutrientes: Vit A, Ac. Fólico, Vit B, vit C, vit E, Zn, Cu, Fe, Se, FAE, Gln, Arg, nucleótidos.
- iii) Fitoquímicos: polifenoles, EGCG o curcuma, isotiocianatos y organosulfurados.
- iv) Probióticos y Prebióticos modifican también la respuesta inmunológica.

En este apartado de nutrición molecular y sistema inmune no pueden pasar desapercibidas las alergias alimentarias y las alteraciones inflamatorias del sistema intestinal: eczema atópico, dermatitis, IBD, ulceritis crónica y enfermedad de Crohn, en las que la dieta y la genética de los individuos juegan un papel decisivo tanto en la

prevención como en el tratamiento paliativo individualizado de las mismas.

Por otro lado, se sabe que los procesos de envejecimiento celular y cáncer están también asociados directamente al estado inmunológico de los individuos. Así, más adelante, en esta revisión hemos considerado un apartado específico para desglosar los trabajos impactados y relacionados con las sustancias bioactivas y los mecanismos moleculares de causas (Zarizde, 2008) y prevención del cáncer (Stan et al., 2008).

### Enfermedades monogénicas y Enfermedades Innatas del Metabolismo (EIM)

Las enfermedades congénitas o innatas del metabolismo son muy diversas y de muy baja frecuencia. Son enfermedades que se producen por un defecto genético que afecta a la función de una proteína, y que conlleva a la disfunción de la ruta metabólica en la que participa dicha proteína, produciéndose un déficit de producto, una acumulación de sustrato o una activación de una ruta metabólica alternativa pudiendo generar sustancias tóxicas. Las enfermedades producidas de acuerdo a los efectos anteriores se clasifican en los siguientes grupos (Martín-Sánchez, 2006):

- Grupo 1: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas:
  - Enfermedades lisosomales y peroxisomales: Mucopolisacaridosis; Esfingolipidosis: Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis (Tay Sachs).
  - Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular: Déficit de alfa-1-antitripsina; Síndrome de Fanconi; Fibrosis quística del páncreas; Hemocromatosis.
- Grupo 2: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas:
  - Aminoacidopatías: Fenilcetonuria; Tirosinemia; Enfermedad de la orina de jarabe de arce; Homocistinuria (Lucock, 2006).
  - Acidurias orgánicas.

- Trastornos del ciclo de la urea.
- Intolerancia a azúcares: Galactosemia; Fructosemia.
- Grupo 3: Enfermedades por déficit energético:
  - Glucogenosis; Acidemias lácticas congénitas; Trastornos de la beta-oxidación.
  - Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial.

Los programas de diagnóstico precoz para detectar dichas EIM están basados fundamentalmente en los signos clínicos y síntomas metabólicos en el neonato (dimorfismos, manifestaciones neurológicas, retraso en el desarrollo, manifestaciones cardíacas, manifestaciones oftalmológicas, y manifestaciones dermatológicas). Se realizan pruebas bioquímicas en sangre, plasma y orina, también se pueden realizar pruebas de imagen, biopsia, y estudios genéticos, estos últimos como indicación específica (Kamboj, 2008).

El patrón de herencia más común de los caracteres de las EIM es autonómico recesivo, también puede ser por herencia ligada al cromosoma X. La herencia autosómica dominante de los rasgos metabólicos es escasa (Zschoke, 2008).

Actualmente, los avances en las tecnologías ómicas ponen de manifiesto que las enfermedades metabólicas monogénicas, consideradas usualmente “de rasgos o caracteres únicos”, pueden tener manifestaciones fenotípicas diferentes en función de los polimorfismos que afectan a sus alelos causantes.

La intervención e influencia de la dieta en la expresión fenotípica y la nutrigenómica mejorarán la prevención del tratamiento de EIM por la identificación de mutaciones específicas o combinaciones de haplotipos que modulan la respuesta en los sujetos afectados (Gorduja et al., 2008).

### Enfermedades multigénicas-crónicas

La búsqueda de biomarcadores en nutrición y determinadas enfermedades crónicas conducida por las tecnologías ómicas ha generado una gran cantidad de resultados en los últimos años. Así,

están siendo integrados los conocimientos para determinar asociaciones entre riesgos y moléculas en determinadas enfermedades multifactoriales, como las relacionadas con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, y la diabetes tipo II.

El establecimiento de las bases moleculares específicas de la interacción entre los nutrientes y los genes responsables de una enfermedad en determinados individuos es muy complejo y laborioso, a pesar de ello ya se han obtenido numerosos resultados, que están en fase de interpretación y que presentamos resumidos a continuación.

### **Bases moleculares de la interacción genes-nutrientes causantes de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)**

La DMT2 es una enfermedad muy compleja clínicamente, se caracteriza por presentar un nivel de glucosa por encima de 126 mg/dl, o presentar en más de dos ocasiones más de 200 mg/dl con síntomas de poliuria y polidipsia. Se describen complicaciones múltiples asociadas a la DMT2 como la obesidad, dislipemia, hipertensión, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, sin embargo la gran mayoría de los pacientes que la sufren se tratan de la misma forma. Estos pacientes pueden también sufrir de forma asociada retinopatías, neuropatías y enfermedades cardiovasculares. Las intervenciones dietéticas y la modificación de las pautas de ejercicio físico controla la enfermedad en un 20% de los paciente, el resto está sometido a un tratamiento farmacológico oral.

Se ha encontrado que las características fisiológicas anormales de la DMT2 puede tener causas moleculares y genéticas solapadas que compliquen el diagnóstico y también su tratamiento (Kaput et al., 2007).

Describimos y resumimos los genes y QTL (Quantitative Trait Loci-sitio físico donde se encuentra los genes que confieren un carácter genético determinado) que se han asociado con DMT2: Existen, según estudios realizados previamente por Kaput, 2006, siete QTL asociados con riesgo severo de sufrir DMT2; y 17 QTL asociados con riesgo leve de padecer DMT2.

Una vez determinada la existencia de los QTL, la variabilidad en la susceptibilidad a la enferme-

dad en cada individuo variará dependiendo de la ingesta nutricional, actividad física y otros factores ambientales.

Se han asociado hasta el momento 52 genes a la enfermedad DMT2, pero los resultados de investigación son controvertidos, poniendo de manifiesto las siguientes dificultades para establecer una asociación válida gen-enfermedad:

- Las enfermedades crónicas están causadas por contribuciones de varios genes que difieren entre individuos con background genético ancestral diferente.
- Las diferencias individuales pueden tener una o más complicaciones, tales como la dislipemia, resistencia a insulina, y obesidad.
- Casos diferentes a nivel molecular, es decir presentan el mismo fenotipo con diferentes genes y diferencias en las rutas.
- Las variables de la dieta y la actividad física no han sido analizadas conjuntamente.

El binomio “Genotipo X Interacción ambiental” estudia aquellos efectos diferentes de una exposición ambiental en el riesgo de enfermedades en personas con distinto genotipo. O, alternatively, un diferente efecto de un genotipo sobre el riesgo de enfermedad en personas con diferentes exposiciones ambientales (Ottman, 1996). Desde este punto de vista, un estudio previo de Kaput 2004 pone de manifiesto el efecto relevante de la dieta en la alteración de la incidencia y severidad de las enfermedades.

La realidad actual evidencia que se necesitan más estudios bien diseñados sobre las interacciones genes-nutrientes que subyacen a la Diabetes tipo II (DMT2) y su precursor, el síndrome metabólico (Ferguson, 2008).

### **Bases moleculares de la interacción genes-nutrientes causantes de enfermedades cardiovasculares (metabolismo lipídico)**

La enfermedad cardiovascular sigue siendo un asesino común en el mundo occidental y desarrollado, a pesar de las múltiples recomendaciones nutricionales realizadas. Pertenece al grupo de enfermedades multifactoriales, influenciadas

por muchos factores ambientales y genéticos (Ordovas, 2006). Presentan por ello, una gran variabilidad de respuesta a las manipulaciones o intervenciones dietéticas.

La respuesta de los lípidos plasmáticos a la dieta es altamente compleja y variable, e implica numerosos SNP involucrados en numerosas rutas metabólicas (Moreno et al., 2006). Las técnicas de alto rendimiento en el genotipado han supuesto una rápida evolución en las evidencias científicas que relacionan la genética del individuo con la interacción de la dieta (Lovegrove y Gitau, 2008a).

Un reciente estudio de Lovegrove y Gitau 2008b, presenta evidencias de la interacción de la grasa de la dieta y tres polimorfismos comunes en los genes *apoE*, *apo1A* y *PPAR-γ*.

El genotipado de pacientes que presentan obesidad se estudia también como enfermedad compleja y multifactorial con alteración del metabolismo lipídico y por el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado que padecen dichos individuos. Los genes candidatos estudiados a nivel de polimorfismos han sido los que codifican las siguientes proteínas: ADBRs, UCPs, LEP, LEPR, MC3R, POMC, receptor de serotonina, *PPAR-γ2*, *IL6*, *LIPC*, *PLIN*, *LPL* (Martínez, 2008).

### **Bases moleculares de la interacción genes-nutrientes en cáncer**

De forma general la información individual de los factores del estilo de vida (fumadores, consumo de alcohol, nutrición, actividad física) y los factores ambientales (actividad ocupacional y la carga carcinogénica en el lugar de trabajo) influyen el riesgo de desarrollar cáncer y también las características moleculares del tumor.

El enfoque de este apartado puede ser múltiple: i) análisis de las moléculas de la dieta candidatas a ser causantes de cáncer, ii) sustancias bioactivas que previenen el cáncer, y iii) nutrientes y sus componentes a administrar en pacientes con cáncer, intervención dietética y recomendaciones.

De acuerdo al enfoque primero destacamos una relación de marcadores moleculares específicos relacionados con la exposición a determinados agentes carcinogénicos: Gen p53, presenta dos mutaciones relacionadas con susceptibilidad a

cáncer de pulmón y las condiciones del lugar de trabajo y con ser fumadores/no fumadores; gen K-ras (codon 12), presenta mutaciones o polimorfismos (SNPs) asociados a procesos metastáticos en diferentes tipos de cáncer y mutaciones del gen EGFR.

Otros marcadores moleculares genéticos de susceptibilidad a cáncer, descritos recientemente en una revisión epidemiológica molecular realizada por Zaridze, 2008, son los polimorfismos encontrados en los genes que codifican para las siguientes enzimas: BCRA1, BCRA2, GST, NAT, Cyp450, ADH, ALDH, XRCC1, ERCC1, MTHFR, CHEK2.

El enfoque analítico de sustancias de la dieta que previenen de forma personalizada el riesgo de cáncer es el resultado de dos décadas de investigación, entre las que destacan las sustancias contenidas en frutas y verduras (Stan et al., 2008; Waters et al., 2008). Las sustancias estrella en la prevención de cáncer son derivados organosulfurados, compuestos de las bayas y los derivados isotiocianatos de las crucíferas. El mecanismo de acción de estas sustancias puede ser actuando como inhibidores del citocromo P450, inductores de reacciones de fase 2, inductores de la parada del ciclo celular y la apoptosis, e inhibidores de la angiogénesis.

La terapia nutricional en pacientes con cáncer avanzado están diseñadas de forma global para mejorar la calidad de vida, reducir los efectos secundarios, reducir el riesgo de infección, y manteniendo la energía y fortaleza y energía. La planificación de la dieta ha de ser individualizada con respecto a los síntomas y efectos secundarios de cada paciente (caquexia, pérdida de peso, sensación de saciedad, anorexia, estreñimiento, sequedad bucal, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, incapacidad para tragar).

### **Desnutrición hospitalaria**

Si consideramos que la desnutrición hospitalaria y la malnutrición siguen siendo una de las causas más frecuentes de la morbilidad y mortalidad y también uno de los problemas de salud en todo el mundo, merece especial atención el potencial de aplicación de los conocimientos moleculares de la nutrición para paliar sus efectos.

Brevemente queremos destacar que la malnutrición en la ancianidad y en sub-poblaciones con enfermedades han sido objetivo de la nutrigenética y nutrigenómica y de efectivas intervenciones dietéticas en re-nutrición, atendiendo a polimorfismos específicos en enzimas oxidativas, y estados inflamatorios determinados (Fabre et al., 2008).

Detectar precozmente las deficiencias nutricionales a nivel molecular de forma personalizada en pacientes hospitalizados permitirá intervenir mediante la mejora de los soportes nutricionales adecuados. En el futuro, las guías clínicas de aplicación de la nutrición artificial deberían ampliar la información relacionada con los parámetros nutrigenéticos y nutrigenómicos.

## >> ASPECTOS ÉTICO-LEGALES-SOCIALES DE LA NUTRICIÓN MOLECULAR

La nutrición molecular en general, y la aplicación de la nutrigenómica en particular, desencadena cuestiones de carácter ético, legal y social, sobre todo con respecto a cómo y quién tiene acceso a los test nutrigenéticos y a los consejos nutricionales y de estilo de vida derivados de ellos (Castle y Ries, 2007). La normativa actual sobre nutrigenómica avanza más lentamente que la propia disciplina y se preocupa de los posibles daños directos a los consumidores por test no validados, falsas expectativas y suplementos dietéticos no probados. La privacidad de la información genética disponible es otro aspecto, que compartido con otras aplicaciones genómicas, como la farmacogenética, tiene que estar muy bien regulado para evitar problemas con los seguros de salud y el empleo. Una peculiaridad de la nutrigenómica es que no trata sólo de encontrar las diferencias entre la existencia de enfermedad o ausencia de la misma, sino las diferencias individuales existentes antes de la existencia de la enfermedad. Dicho de otro modo, la nutrigenómica es una biociencia que se ocupa de prevenir la susceptibilidad a una enfermedad (Levesque et al., 2008).

Los aspectos ético-legales-sociales pueden ser diferentes en las etapas de descubrimiento de biomarcadores, en la transferencia de los resultados de investigación, y en las etapas de cribado clínico (Ozdemir y Godard, 2007). De forma ideal, la nutrigenómica y los aspectos ético-lega-

les-sociales circundantes deberían evolucionar paralelamente.

El hecho de que la nutrigenómica pueda alterar nuestra relación con la comida, las fronteras de las definiciones de enfermedad y salud, y la práctica sanitaria, tiene un claro impacto social, en la concepción de nuevos valores, normas y responsabilidades tanto individuales como colectivas, en términos de recursos y tiempos de cuidados sanitarios para realizar intervenciones. Se prevé que se pueden crear así, dilemas éticos y de distribución de justicia, que se deben atajar de forma proactiva (Levesque et al., 2008).

## >> CONCLUSIONES

Las diferencias en las respuestas moleculares individuales al efecto de la dieta no son solamente debidas a las variaciones genéticas. La etapa de la vida, el estilo de vida, las variables nutricionales, las variables fisiológicas e incluso la microbiota de la madre, son algunos ejemplos de los múltiples factores que influyen en las diferencias entre individuos. La posibilidad de medirlos de forma integrada es un reto que se persigue para poder realizar intervenciones dietéticas para la profilaxis y terapia de enfermedades metabólicas crónicas (Fay y German, 2008).

El avance espectacular en el conocimiento de las nuevas tecnologías se ha producido gracias a numerosos estudios de investigación, que han permitido, de forma integrativa, descifrar estructuras de nuevos genes, proteínas, metabolitos, y sustancias biológicamente activas, generando un volumen de datos que aislados y desordenados, hacen muy compleja su interpretación, validación y utilización en la práctica clínica. Gráficamente podemos decir que a pesar de dichos avances moleculares en nutrición, se puede considerar que visualizamos sólo la punta del iceberg de la organización de los conocimientos funcionales específicos de cada sustancia, gen y su integración en el metabolismo humano. Sólo la interpretación final a este nivel de detalle es la que permitirá realmente dilucidar el efecto beneficioso (salud) o perjudicial (enfermedad) de un nutriente determinado en un individuo específico.

En la actualidad los profesionales de la nutrición no disponen de todos los conocimientos globales para hacer aseveraciones y recomendaciones



específicas a grupos poblacionales, a partir de sus características genéticas. Es por ello que se necesitan incentivar la realización de mayor número de estudios de investigación de intervención dietética multicéntricos que confirmen todos los hallazgos científicos a pequeña escala. Se requiere también un aumento de ensayos clínicos para determinar si las acciones prometedoras de las sustancias bioactivas pueden prevenir realmente enfermedades crónicas.

La mejora en la definición de parámetros claves antes de la realización de un estudio nutricional debe orientarse a los siguientes puntos: i) las condiciones diferenciales metabólicas objeto de estudio (mejor definición de cohortes, ii) asegurar el cumplimiento de adherencia a la intervención dietética, y iii) definición de componentes estándares de la dieta.

A nivel ético-legal-social se debe avanzar al mismo ritmo que las biociencia y tecnologías, para solventar los problemas planteados en tiempo y forma adecuada, y que así el impacto social sea positivo de forma global.

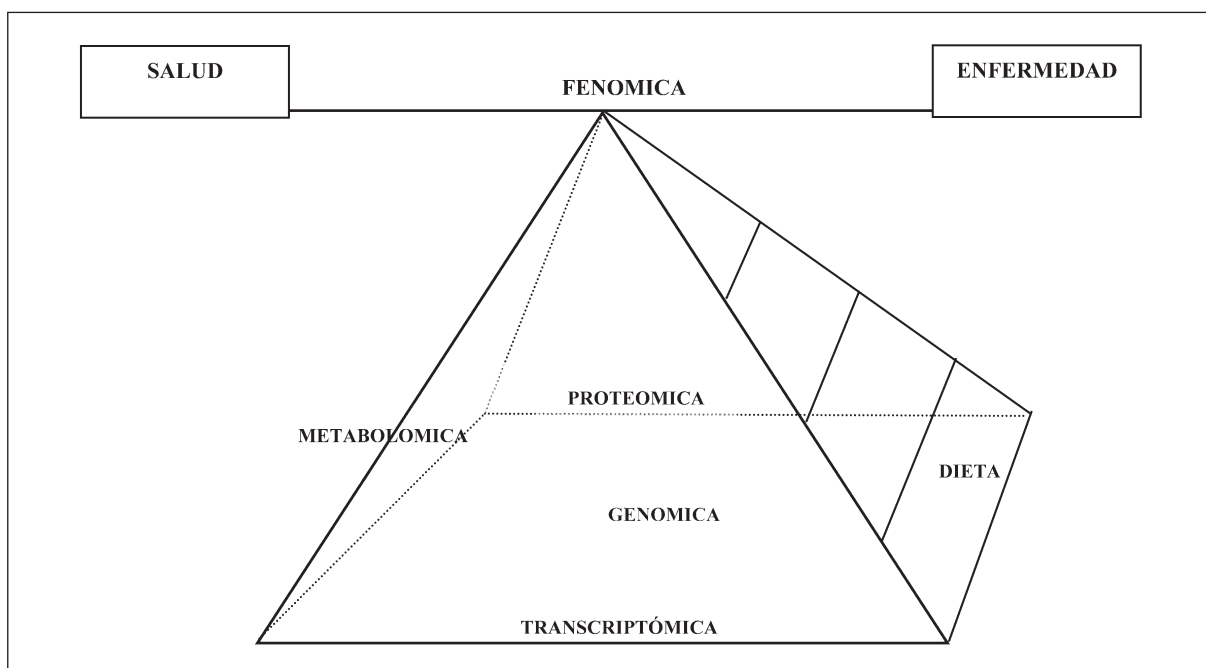
Se identifica la necesidad de un enfoque interdisciplinario (investigadores, profesionales de la salud, y opiniones de la industria) para la promoción de la salud es evidente, sin embargo es

prioritario definir las vías efectivas de las colaboraciones a establecer. Se necesitaría realizar una lista de medidas cuantitativas consensuadas (genómicas, proteómicas, metabolómicas, funcionales, antropométricas y comportamentales) para poder entender la globalidad de conocimientos resultantes de la integración de la dieta, el metabolismo y la salud.

Finalmente y a modo de resumen hemos propuesto en esta revisión un modelo piramidal tridimensional que representa la integración de los avances de los conocimientos en nutrición humana (dieta, genómica, proteómica, transcriptómica, factores ambientales), donde dichos conocimientos integrados permitirán el descubrimiento de biomarcadores validados y por los que se permitirá ejercer mediante intervenciones dietéticas un efecto personalizado sobre la salud, previniendo enfermedades y paliando enfermedades crónicas (fig. 2).

## >> PERSPECTIVAS FUTURAS

Una dirección evidente y necesaria es el desarrollo de métodos que permitan medir con fiabilidad y precisión las diferencias entre unos humanos y otros. En esta dirección, se han realizado búsquedas de biomarcadores de diagnóstico de enfermedades



**FIGURA 2.** Nutrición molecular integrativa. Pirámide nutricional tridimensional que integra la dieta y los conocimientos generados por las tecnologías “ÓMICAS”.

validados para predecir una dieta determinada para optimizar la salud metabólica, ya que no es aún suficiente la cantidad existente de los mismos. Los análisis metabólicos se hacen aún más necesarios para encontrar aquellos marcadores metabólicos que puedan indicar los efectos de la dieta sobre el estado de salud del individuo. Estudios futuros serán realizados para mejorar la capacidad de la filtración y la integración de múltiples datos emergentes del metabolismo, gracias a las nuevas tecnologías disponibles, en contraposición al análisis de biomarcadores únicos, es la clave del trabajo futuro a realizar, llamada nutrición integrativa.

Se prevé un crecimiento global en el mercado de la fortificación y de alimentos funcionales de un 7% cada año, que responderá al aumento y transferencia a la población del conocimiento general de los mecanismos de acción de las sustancias activas de los alimentos y sus componentes.

El avance de la farmacogenética que requiere test genéticos rigurosos regulados y analizados e inter-

pretados por facultativos para intervenir a nivel en la personalización de terapias, establece un modelo y agrupa datos que pueden ser utilizados como conductores para integrar los avances en nutrigenómica (Ghosh et al., 2007).

Un abordaje que integre la información obtenida de diversas disciplinas, historia evolutiva, genética, biología molecular, epidemiología, nutrición, bioquímica, medicina, ciencias sociales, implicaciones éticas y la interpretación de la investigación en nutrigenómica se está realizando y se puede aplicar en enfermedades multifactoriales.

La necesidad de formación de los profesionales de la salud y nutricionistas en estas nuevas tecnologías y la dotación de infraestructuras a los servicios de salud facilitará la transferencia de los resultados de investigación a la práctica clínica de acuerdo a la demanda pública emergente suscitada por la aparición y comercialización de sustancias bioactivas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (4): 569-76. Review.
2. Agarwal KC. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev* 1996; 16 (1): 111-24. Review.
3. Alink G, Barlow S, Cockburn A, Flachowsky G, Knudsen I, Kuiper H, Massin DP, Pascal G, Peijnenburg A, Phipps R, Pötting A, Poulsen M, Seinen W, Spielmann H, van Loveren H, Wal JM, Williams A, Andersson HC, Arpaia S, Bartsch D, Casacuberta J, Davies H, De Loose M, Hendriksen N, Herman L, Kärenlampi S, Kiss J, Kryspin-Sørensen I, Kuiper H, Nes I, Panopoulos N, Perry J, Pötting A, Schiemann J, Seinen W, Sweet J, Wal JM. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. (2008) EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials.
4. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001; 61 (13): 5045-50.
5. Anderson JW. Dietary fiber prevents carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2 (6): 536-41. Review.
6. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (6 Supl.): 1691S-5S; discussion 1696S-7S. Review.
7. Bouwman L, Te Molder H, Hiddink G. Patients, evidence and genes: an exploration of GPs' perspectives on gene-based personalized nutrition advice. *Fam Pract* 2008.
8. Bouwman LI, Koelen MA. Communication on personalised nutrition: individual-environment interaction. *Genes Nutr* 2007; 2 (1): 81-3.
9. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56 (11): 317-33. Review.
10. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998; 31 (3): 151-9. Review. Castle D, Ries NM. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: the challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutat Res* 2007; 622 (1-2): 1 Review.
11. Crowell PL. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *J Nutr* 1999; 129 (3): 775S-778S. Review.
12. Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229 (10): 988-95. Review.

13. Deschner EE, Ruperto J, Wong G, Newmark HL. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 1991; 12 (7): 1193-6.
14. Fay LB, German JB. Personalizing foods: is genotype necessary? *Curr Opin Biotechnol* 2008; 19 (2): 121-8. Review.
15. Fabre EE, Raynaud-Simon A, Golmard JL, Hebert M, Dulcire X, Succari M, Myara J, Durand D, Nivet-Antoine V. Gene polymorphisms of oxidative stress enzymes: prediction of elderly renutrition. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (5): 1504-12.
16. Ferguson LR, Philpott M. Cancer prevention by dietary bioactive components that target the immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7 (5): 459-64. Review.
17. Ferguson LR. Dissecting the Nutrigenomics, Diabetes, and Gastrointestinal Disease Interface: From Risk Assessment to Health Intervention. *OMICS* 2008.
18. German JB, Roberts MA, Watkins SM. Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *J Nutr* 2003; 133 (12): 4260-6. Review.
19. Ghosh D, Skinner MA, Laing WA. Pharmacogenomics and nutrigenomics: synergies and differences. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (5): 567-74. Epub 2007 Jan 10. Review.
20. Giovannucci E. Tomato products, lycopene, and prostate cancer: a review of the epidemiological literature. *J Nutr* 2005; 135 (8): 2030S-1S. Review.
21. Gómez-Ayala AE. Nutrigenómica y nutrigenética. *Ambito Farmaceutico Nutrición* 2007; 26 (4): 78-85.
22. Gorduza EV, Indrei LL, Gorduza VM. Nutrigenomics in postgenomic era. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008; 112 (1): 152-64. Review.
23. Görg A, Weiss W, Dunn MJ. Current two-dimensional electrophoresis technology for proteomics. *Proteomics* 2004; 4 (12): 3665-85. Review. Erratum in: *Proteomics* 2005; 5 (3): 826-7.
24. Gruhler A, Olsen JV, Mohammed S, Mortensen P, Faergeman NJ, Mann M, Jensen ON. Quantitative phosphoproteomics applied to the yeast pheromone signaling pathway. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4 (3): 310-27. Epub 2005 Jan 22.
25. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drug Metab Rev* 2000; 32 (3-4): 395-411. Review.
26. Hernell O, West C. Do we need personalized recommendations for infants at risk of developing disease? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008; 62: 239-49; discussion 249-52.
27. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275 (5297): 218-20.
28. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Agarwal S, Rao AV, Rosenberg RS, Diamandis EP, Novokmet R, Mehling CC, Perera T, Griffin LC, Cunnane SC. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (3): 395-402.
29. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, Vidgen E, Cunnane SC, Leiter LA, Josse RG. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (2): 365-72.
30. Jones PJ, Ntanos F. Comparable efficacy of hydrogenated versus nonhydrogenated plant sterol esters on circulating cholesterol levels in humans. *Nutr Rev* 1998; 56 (8): 245-8. Review.
31. Jorde LB y Wooding SP. 2004. Genetic variation, classification and race. *Nat Genet* 36 (1): 528-33.
32. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55 (5): 1113-27.
33. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16 (2): 166-77. Review.
34. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20 (1): 26-31. Review.
35. Kaput J, Noble J, Hatipoglu B, Kohrs K, Dawson K, Bartholomew A. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17 (2): 89-103. Epub 2007 Feb 1. Review.
36. Kaput J, Astley S, Renkema M, Ordovas J, van Ommen B. Harnessing Nutrigenomics: Development of web-based communication, databases, resources, and tools. *Genes Nutr* 2006; 1 (1): 5-11.
37. Kaput J. Nutrigenomics-2006 update. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45 (3): 279-87. Review.
38. Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, Nikolsky Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (4): 369-90. Review.
39. Kettman JR, Coleclough C, Frey JR, Lefkovits I. Clonal proteomics: one gene-family of proteins. *Proteomics* 2002; 2 (6): 624-31.
40. Kukar T, Eckenrode S, Gu Y, Lian W, Megginson M, She JX, Wu D. Protein microarrays to detect protein-protein interactions using red and green fluorescent proteins. *Anal Biochem* 2002; 306 (1): 50-4.

41. Kussmann M, Raymond F, Affolter M. OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol* 2006; 124 (4): 758-87. Epub 2006 Apr 4. Review.
42. Kussmann M, Affolter M. Proteomic methods in nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(5): 575-83. Review.
43. Lévesque L, Ozdemir V, Gremmen B, Godard B. Integrating anticipated nutrigenomics bioscience applications with ethical aspects. *OMICS* 2008; 12 (1): 1-16.
44. Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics techniques and applications to pharmaceutical research & development. *Pharm Res* 2006; 23 (6): 1075-88. Epub 2006 May 25. Review.
45. Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics in pharmaceutical R&D. *FEBS J* 2007; 274 (5): 1140-51. Review.
46. Lovegrove JA, Gitau R. Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21 (4): 306-16.
47. Lovegrove JA, Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (2): 206-13. Review.
48. Lucock MD. Synergy of genes and nutrients: the case of homocysteine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9 (6): 748-56. Review.
49. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA. Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics *Nutr Hosp* 2005; 20 (3): 157-64. Review. Spanish.
50. Martínez-González MA, Holgado B, Gibney M, Kearney J, Martínez JA. Definitions of healthy eating in Spain as compared to other European Member States. *Eur J Epidemiol* 2000; 16 (6): 557-64.
51. Martín-Sánchez MJ, Legarda M y Dalamau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria.
52. Martínez JA, Parra MD, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 (Supl. 1): 119-22. Review.
53. Matsuura H. Saponins in garlic as modifiers of the risk of cardiovascular disease. *J Nutr* 2001; 131 (3s): 1000S-5S. Review.
54. McAnlis GT, McEneny J, Pearce J, Young IS. Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (2): 92-6.
55. Meyer AL, Elmadafa I, Herbacek I, Micksche M. Probiotic, as well as conventional yogurt, can enhance the stimulated production of proinflammatory cytokines. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20 (6): 590-8.
56. Milner JA. A historical perspective on garlic and cancer. *J Nutr* 2001; 131 (3s): 1027S-31S. Review.
57. Moreno et al., Influencia de los factores genéticos y ambientales en el metabolismo lipídico y riesgo cardiovascular asociado al gen apoE. 2006.
58. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4 (4): 315-22. Review.
59. Novotny MV, Mechref Y. New hyphenated methodologies in high-sensitivity glycoprotein analysis. *J Sep Sci* 2005; 28 (15): 1956-68. Review.
60. Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med* 1996; 25: 764-770.
61. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15 (2): 101-8. Review.
62. Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (7): 1074-81; quiz 1083. Review.
63. Ordovas JM, Shen J. Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases. *J Periodontol* 2008; 79 (8 Supl.): 1508-13.
64. Ozdemir V, Godard B. Evidence-based management of nutrigenomics expectations and ELSIs. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (8): 1051-62. Review.
65. Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (2): 419-26.
66. Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Ordovás JM, Pérez-Jiménez F. Nutrition in the age of genomics: towards a personalized diet. *Med Clin (Barc)* 2008; 130 (3): 103-8. Spanish.
67. Rezzi S, Ramadan Z, Martin FP, Fay LB, Van Bladeren P, Lindon JC, Nicholson JK, Kochhar S. Human metabolic phenotypes link directly to specific dietary preferences in healthy individuals. *J Proteome Res* 2007; 6 (11): 4469-77.
68. Serour M, Alqhenaei H, Al-Saqabi S, Mustafa AR, Ben-Nakhi A. Cultural factors and patients' adherence to lifestyle measures. *Br J Gen Pract* 2007; 57 (537): 291-5.
69. Stan SD, Kar S, Stoner GD, Singh SV. Bioactive food components and cancer risk reduction. *J Cell Biochem* 2008; 104 (1): 339-56. Review.
70. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (9): 1480-7. Review.

71. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schüep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994 ; 90 (3): 1154-61.
72. Subbiah MT. Understanding the Nutrigenomic Definitions and Concepts at the Food-Genome Junction. *OMICS* 2008.
73. Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. *Transl Res* 2007; 149 (2): 55-61. Review.
74. Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (3): 403-13. Review.
75. Vakili S, Caudill MA. Personalized nutrition: nutritional genomics as a potential tool for targeted medical nutrition therapy. *Nutr Rev* 2007; 65 (7): 301-15. Review.
76. Vissers MN, Zock PL, Wiseman SA, Meyboom S, Katan MB. Effect of phenol-rich extra virgin olive oil on markers of oxidation in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55 (5): 334-41.
77. Washburn MP, Wolters D, Yates JR. Large-scale analysis of the yeast proteome by multidimensional protein identification technology. *Nat Biotechnol* 2001; 19 (3): 242-7.
78. Waters DJ, Chiang EC, Bostwick DG. The art of casting nets: fishing for the prize of personalized cancer prevention. *Nutr Cancer* 2008; 60 (1): 1-6.
79. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 381-406. Review.
80. Young VR, Scrimshaw NS. Genetic and biological variability in human nutrient requirements. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 486-500.
81. Zaidze DG. Molecular epidemiology of cancer. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73 (5): 532-42. Review.
82. Zeisel SH, Freake HC, Bauman DE, Bier DM, Burrin DG, German JB, Klein S, Marquis GS, Milner JA, Pelto GH, Rasmussen KM. The nutritional phenotype in the age of metabolomics. *J Nutr* 2005; 135 (7): 1613-6.
83. Zschocke J. Dominant *versus* recessive: Molecular mechanisms in metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2008.



**TABLA DE COMPONENTES BIO-ACTIVOS DE LOS ALIMENTOS**

<b>Componentes bioactivos</b>	<b>Nombre químico</b>	<b>Alimentos que los contienen</b>	<b>Beneficios</b>	<b>Referencias</b>
<b>Isoflavonoides (ITC)</b> Isoflavonoides Indoles	Feniltioisocianato (PEITC), benzil (BITC), sulforafanos	Crucíferas: brócoli, berros, nabos, coles de bruselas, col, coliflor. Hojas de mostaza, rutabaga	Inhiben la carcinogénesis su iniciación-promoción. Detoxificación de carcinógenos	Hecht, 2000
<b>Organosulfurados</b>	Alildisulfuro, Alicina, dialil-sulfóxido, disulfuro, alil-mercaptano	Ajo, cebolla, puerro	Disminuye el colesterol, los triglicéridos y la síntesis de AG, trombosis, antioxidante. Detoxificación de carcinógenos, inhiben la carcinogénesis, su iniciación-promoción.	Agarwal, 1996 Milner, 2001
<b>Fenoles</b> Monofenoles Polifenoles	p-cresol, 3-etilfenol, 3,4-dimetilfenol Hidroquinona, trifenoles, ác. elágico, ác. Gálico, vainillina, p-cumárico, cafeico, ferulico, ácido clorogénico	Frambuesas, zarzamoras, cacao Ajo, té verde, semilla de soja, cereales, crucíferas, umbelíferas, solanáceas, cucurbitáceas, regaliz y semillas de lino	Antioxidantes y disminuyen la peroxidación de lípidos. Regulan la presión arterial, glucemia	Bravo 1998 Bushman, 1998 Jenkins et al., 2002
<b>Flavonoides:</b> Flavonoles	Quercetina, kaempferol, catequina, myricetina	Cebolla, manzana, té, moras, aceitunas, brócoli, lechuga, vino tinto, cacao, chocolate Pera, té verde-negro, cacao, chocolate, vino	Antitrombóticos plaquetarios, antioxidantes. Disminuye LDL-C, triglicéridos, trombosis, angogenesis.	McAnlis et al., 1996 Deschner et al., 1991 Yang et al., 2000 Allred et al., 2001
<b>Flavonoles</b>	Epicatequina, epigallocatequina, epicatequina-3-galeate, Epicatequina-3-galeate	Apio, aceitunas Soja, legumbres Lentejas, frijoles, uva, vino, jugo de manzana	Aumenta apoptosis, inhiben iniciación-promoción carcinogénesis antimutagénico	
<b>Flavonas</b>	Apigenina, Luteolina			
<b>Isoflavonas</b>	Genisteína, daidzeína			
<b>Taninos</b>	Polímeros de epicatequina			
<b>Fitoestrógenos</b> Lignanós, coumestran Reverastrol	Enterolactona, enterodiol, coumestrol	Acete de linaza, trébol Uva, vino tinto, cacahuates Tomates y derivados	Antioxidante, disminuye LDL-C Anticoagulante, protege de riesgo cardiovascular, previene cancer Antioxidante y antimutagénico	Jenkins et al., 1999 Jang et al., 1997 Pendurthi et al., 1999 Arab et al., 2000; Giovannucci et al., 1999
<b>Licopeno</b>				
<b>Moterpenos</b>	d-Limoneno, ácido perílico, d-carvona	Aceites esenciales de cítricos, cerezas, menta, hierbas	Disminuye colesterol, antitumorogénico	Crowell, 1999
<b>Fitosteroles</b>	Sitostanol, estigmasterol, campesterol	Acete de soja, acete de salvado de arroz	Antioxidante, disminuye la absorción de colesterol	Jones y Nianios, 1998
<b>Acete de Oliva</b>	Tirosol, hidroxitirosol, oleuropeína, ácido cafeico y ácido cumárico	Acete de oliva virgen extra	Antioxidante	Visser et al., 2001
<b>Fitatos</b>	Ácido fítico	Cereales, legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas	Regula los niveles de glucemia	
<b>Saponinas</b>	Glucósidos de esteroides o de triterpenoides	Legumbres, soja, cacahuete	Modifican el riesgo de CVD	Matsuura, 2001
<b>Carotenoides</b>	Carotenos, Xantofilas	Frutos anaranjados y rojos	Antioxidantes-previene el riesgo de ataque cardiovascular.	Street et al., 1994
<b>Bacterias Acido Lácticas (BAL)</b>	Ácido láctico, bacteriocinas, ácidos grasos de cadena corta	Yogur, leches fermentadas	Inmunostimulante, antitumorogénico	Meyer et al., 2007
<b>Fibras solubles de la dieta</b>	Beta-glucano, pectina, psyllium	Avena, cebada, levaduras, cereales fortificados, plántago	Disminuye el colesterol y triglic.	Anderson et al., 2000

[ r e v i s i ó n ]

# Las diferentes emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral del paciente crítico

J. Garnacho Montero, J. A. Márquez Vácaro y C. Ortiz Leyba

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Palabras clave

nutrición parenteral, lípidos, paciente crítico, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media

## >> RESUMEN

El aporte de lípidos en la nutrición parenteral total (NPT) es hoy en día una práctica casi universal en los pacientes que requieren este tipo de soporte nutricional artificial. Con ello se aportan ácidos grasos esenciales y se puede modular la respuesta inflamatoria en caso de agresión. La primera emulsión disponible estaba basada en el aceite de soja y formada por triglicéridos de cadena larga (TCL). Algunos estudios de la década de los 80 y 90 alertaron de que esta emulsión podría asociarse con efectos adversos especialmente relacionados con disfunción hepática o alteración de la respuesta inmune. Posteriormente, se han introducido en la clínica diferentes

emulsiones lipídicas con cambios cualitativos y cuantitativos en la composición de los ácidos grasos que pretenden disminuir la carga de TCL al sustituirlos en parte por triglicéridos de cadena media, aceite de oliva o aceite de pescado. Aunque estudios experimentales y algunas series clínicas han demostrado buena tolerancia de estas nuevas emulsiones y menor repercusión sobre la función hepática e inmune, faltan ensayos clínicos bien diseñados y con potencia estadística suficiente para definir el impacto de estas nuevas emulsiones sobre las variables clínicas de interés tales como complicaciones infecciosas, estancia y mortalidad.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 20-30

## Key words

parenteral nutrition, lipids, critically ill patient, long chain triglycerides, intermediate chain triglycerides

## >> ABSTRACT

The addition of lipids to total parenteral nutrition (TPN) in nowadays almost universal in patients requiring this type of artificial nutritional support. It brings essential fatty acids and the inflammatory response may be modulated in case of damage. The first emulsion available was based on soya oil and was formed by long chain triglycerides (LCT). Some studies from the 1980s and 1990s put on alert that this emulsion could be associated with side effects particularly related with liver dysfunction or immune system impairment. Later on, different lipid emul-

sions have been introduced in the clinical practice with qualitative and quantitative changes in the fatty acid composition aiming at decreasing the LCT load by replacing them with intermediate chain triglycerides, olive oil or fish oil. Although the experimental studies and some clinical series have shown good tolerability of these new emulsions, with a lower impact on liver function and the immune system, well designed and statistically powerful enough trial are lacking in order to define the impact of these new emulsions on the clinical variables of interest, such as infectious complications, hospital stay, and mortality.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 20-30

## Correspondencia

J. Garnacho Montero. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. E-mail: jose.garnacho.sspa@juntadeandalucia.es

El uso de lípidos en nutrición parenteral total (NPT) representa uno de los avances más notables en el soporte nutricional artificial. Fue en la década de los 60 cuando se introdujo en la práctica clínica una emulsión lipídica basada en el aceite de soja y formada por triglicéridos de cadena larga (TCL). Con ello se conseguían dos objetivos principales: aportar ácidos grasos esenciales y administrar el aporte calórico no en forma de hidratos de carbono.

Tras unos inicios poco alentadores por los efectos secundarios que conllevaba el empleo de aceite de algodón, se pasó al empleo de aceite de soja y lecitina de huevo como emulsionante que se convirtió en la emulsión de referencia para el empleo clínico. Aunque esta emulsión es segura, diversos estudios experimentales y clínicos pusieron de manifiesto algunos efectos deletéreos especialmente sobre el sistema inmune, función hepática y pulmonar con compromiso del intercambio gaseoso<sup>1,2,3</sup>.

Posteriormente, se han diseñado e introducido en la clínica diferentes emulsiones lipídicas con cambios cualitativos y cuantitativos en la composición de los ácidos grasos que pretenden optimizar el aporte según las necesidades de los pacientes y asociarse a un menor número de complicaciones. Además, el mejor conocimiento de las propiedades de los ácidos grasos como moduladores de la inflamación ha permitido el desarrollo de estas nuevas fórmulas lo cual es especialmente interesante en pacientes con agresión grave (post-quirúrgicos, sépticos, politraumatizados, pancreatitis y grandes quemados). En este artículo se resumen algunos aspectos bioquímicos de las diferentes emulsiones lipídicas, sus características metabólicas, los datos experimentales pero fundamentalmente los estudios clínicos disponibles centrándonos especialmente en el paciente crítico.

## >> CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LOS LÍPIDOS

Los ácidos grasos son las moléculas lipídicas con mayor interés nutricional. Forman parte de los triglicéridos, de los lípidos complejos y pueden esterificar al colesterol. Están formados por una cadena lineal de carbono con diversa longitud y pueden tener uno o dos enlaces. Existen, en base a los enlaces, dos tipos de ácidos grasos, los satu-

rados (AGS), estructuras lineales de átomos de carbono unidos por enlaces simples y los insaturados que contienen dobles enlaces. Los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) contienen un único doble enlace siendo el principal representante el ácido oleico (18:1 n-9) presente especialmente en el aceite de oliva, donde puede alcanzar hasta un 80%. Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) contienen más de un doble enlace y se clasifican en función de la posición del último doble enlace respecto al metilo terminal de la molécula. Según esto, existen dos familias: los AGPI n-6 y los n-3.

La mayoría de los ácidos grasos pueden ser sintetizados por los mamíferos a partir de los hidratos de carbono de la dieta, pero hay dos de ellos: el ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) y el ácido  $\alpha$ -linoléico (LNA, 18:3 n-3) que no pueden ser sintetizados de forma endógena y, sin embargo, son necesarios como precursores de los AGPI de cadena larga. Estos ácidos grasos se denominan "esenciales" ya que deben ser obligatoriamente ingeridos a través de los alimentos<sup>4</sup>.

## >> ÁCIDOS GRASOS Y MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

La modulación de la respuesta inmune por los lípidos es compleja como se resume en la figura 1. El LA es precursor del ácido araquidónico (AA) que es el ácido graso mayoritario que se incorpora a las membranas celulares a partir del cual por acción de la ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa se sintetizan los leucotrienos (LT) de la serie 4 y prostaglandinas (PG) de la serie 2 (principalmente la PGE<sub>2</sub>), cuyas acción a altas concentraciones es depresora de la inmunidad (tabla I). Por otro lado, los AGPI de la serie n-3 derivan del LNA y a partir de éste se sintetizan los ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) y las PG de la serie 3 y LT de la serie 5, cuya actividad inflamatoria es menor que las de sus análogos procedentes del AA (fig. 2). El EPA compite con el AA por las enzimas implicadas en su metabolismo. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie, que se diferencian por sus efectos biológicos.

Además, existe una relación inversa entre el contenido de EPA en las membranas de las células

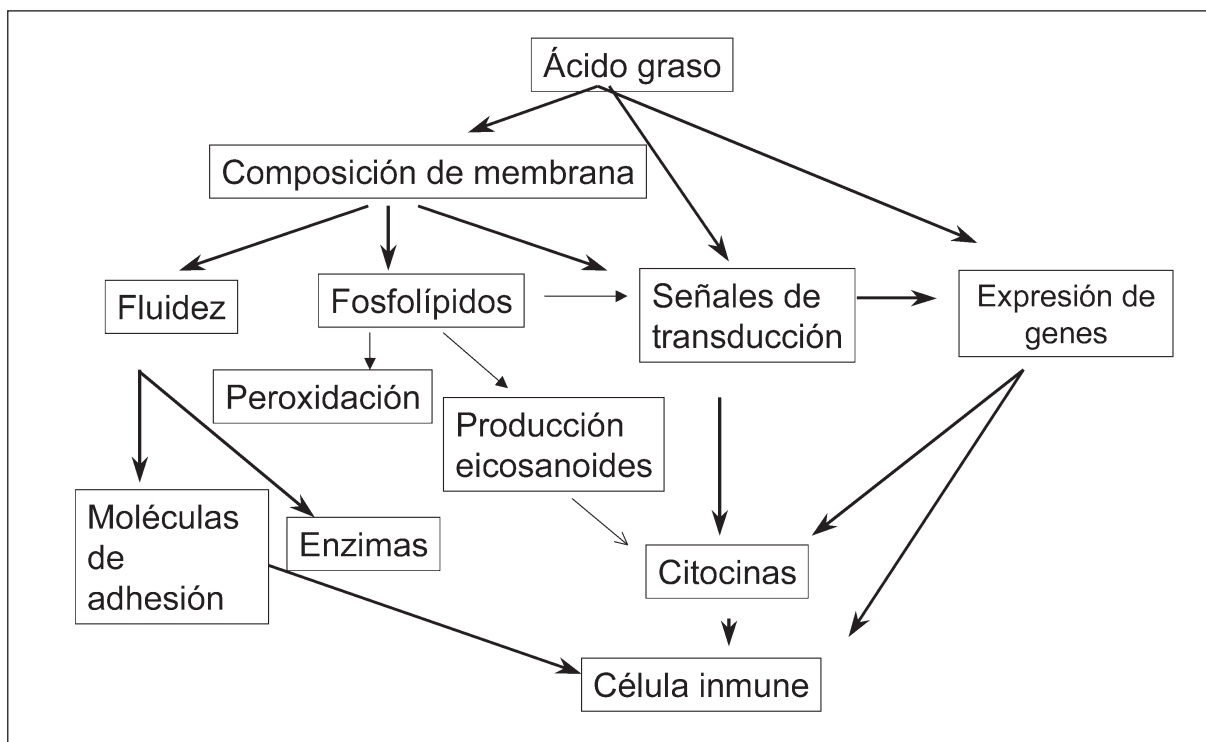


FIGURA 1. Los ácidos grasos modulan la respuesta inmune a través de distintos mecanismos interrelacionados.

mononucleares y su capacidad para la formación de citocinas proinflamatorias. Los AGPI n-3 disminuyen la acumulación de estas células en los lugares de inflamación, bien por inhibición de la proliferación o por incremento de la apoptosis. En relación al ácido oleico (18:1 n-9), se ha observado que este ácido graso no estimula los procesos inflamatorios. El ácido oleico inhibe la formación de LT de la serie B, moléculas quimiotácticas potentes derivados del AA<sup>5</sup>.

**TABLA I. EFECTOS INMUNES DE LA PGE<sub>2</sub> DEPENDIENDO DE LA CONCENTRACIÓN**

<p>Concentraciones bajas de PGE<sub>2</sub> (&lt; 10<sup>-9</sup> M)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Promueven diferenciación linfocitaria.</li> <li>- Aumentan producción anticuerpos.</li> </ul>
<p>Concentraciones altas de PGE<sub>2</sub> (&gt;10<sup>-9</sup> M)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activación de T-supresoras.</li> <li>- Supresión de blastogénesis en T y B.</li> <li>- Inhibición de liberación de citocinas.</li> <li>- Depresión de producción de Ig.</li> <li>- Supresión de la respuesta a mitógenos.</li> <li>- Supresión de la función fagocitaria.</li> </ul>

## >> SOPORTE METABÓLICO EN EL ENFERMO CRÍTICO

Los pacientes críticos se encuentran en situación hipermetabólica (con aumento del gasto energético) e hipercatabólica (con la degradación proteica incrementada). El incremento de la lipólisis es el principal componente de la respuesta en lo que respecta al metabolismo de las grasas. Su consecuencia es el aumento de los ácidos grasos libres y glicerol circulantes, con el objetivo de intervenir en la neoglucogénesis y aumentar la disponibilidad calórica en el entorno de incremento del gasto energético. La oxidación de las grasas está también incrementada, pero en menor medida que la lipólisis, lo que significa que el aclaramiento plasmático de triglicéridos se encuentra disminuido<sup>6</sup>.

La persistencia de hipercatabolismo e hipermetabolismo lleva a una situación de desnutrición aguda en días, si no se instaura el soporte nutricional adecuado. El empleo de lípidos en la NPT permite reducir el aporte de glucosa y contribuye, por tanto, al control de la glucemia. No obstante, las alteraciones en el metabolismo lipídico de los pacientes críticos aconsejan no supe-

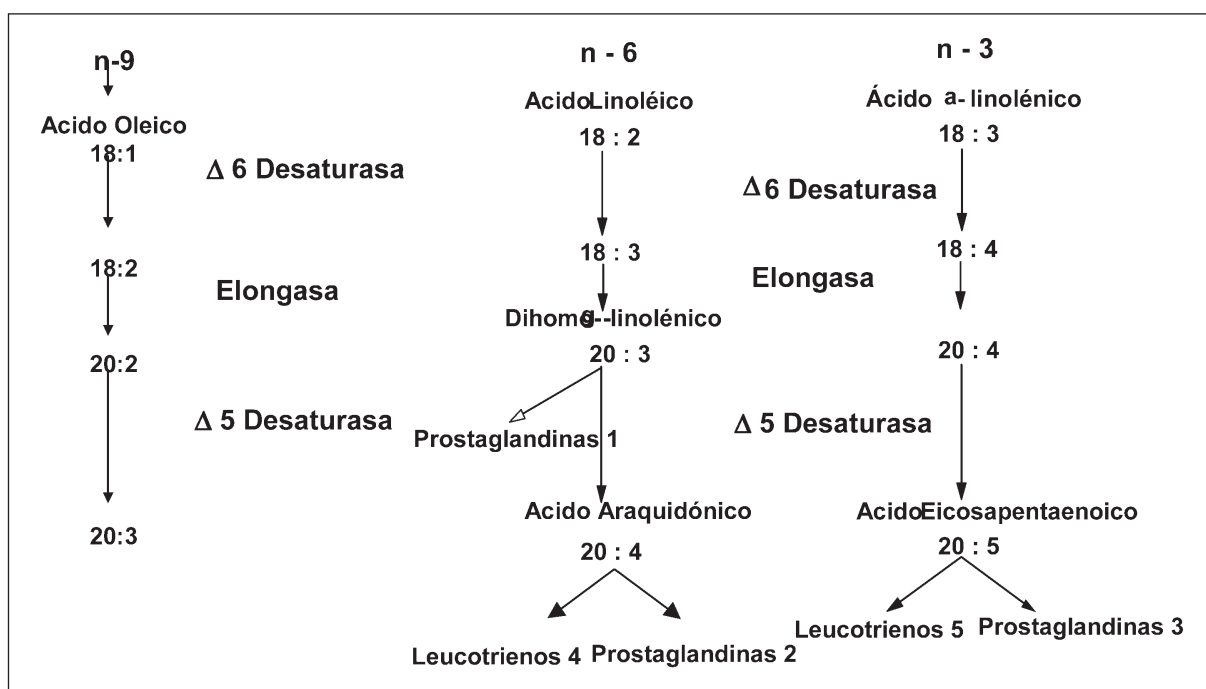


FIGURA 2. Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados.

rar en NPT la cantidad de 1,5 gr/kg/día en forma de lípidos<sup>4</sup>.

## >> EMULSIONES LIPÍDICAS PARA SU USO EN CLÍNICA

### Triglicéridos de cadena larga

Fue la primera emulsión disponible, continuando hoy en día sigue en el mercado y siendo el patrón de comparación. Deriva del aceite de soja y contienen solo triglicéridos de cadena larga (ácidos grasos de 16-18 átomos de carbono).

Existe en concentraciones del 10%, 20% y 30%. La cantidad de fosfolípidos depende de la concentración de la emulsión; en las fórmulas al 10% la relación triglicérido/fosfolípidos es muy elevada (0,12), en las formulaciones al 20% de 0,06 y en la de al 30% de 0,04, que es precisamente la de los quilomicrones. El aumento de relación TG/FL que existe en los preparados al 10 y 20% condiciona alteraciones de las lipoproteínas e hiperlipemia, que se agravan en situaciones de estrés donde se reduce la actividad de la lipoprotein-lipasa por el efecto del TNF- $\alpha$ . La emulsión de TCL al 30% induce menos alteraciones en el metabolismo lipídico que al 20% en pacientes críticos (sepsis y trauma) como demostraron Gracia de Lorenzo et al<sup>8</sup>.

Esta fuente lipídica tiene un alto contenido en AGPI n-6 lo que puede tener efectos adversos sobre la respuesta inflamatoria al incrementar la síntesis de PG de la serie 2 y LT de la serie 4. Numerosos estudios realizados en la década de los 80 y 90 concluyeron que los TCL causaban alteración de la respuesta inmune afectando la función del monocito/macrófago (quimiotáxis, fagocitosis, producción de óxido nítrico y citocinas como TNF- $\alpha$ ), neutrófilo (quimiotáxis y fagocitosis), y linfocito (inmunidad celular y humoral)<sup>9-16</sup>, si bien otros trabajos no observaron efecto deletéreo sobre a respuesta inmune<sup>17-19</sup>. De igual modo, dos estudios recientes realizados en pacientes quirúrgicos<sup>20</sup> y en niños<sup>21</sup> no mostraron repercusión sobre la inmunidad incluyendo niveles circulantes de citocinas pro y anti-inflamatorias cuando se infundía TCL en NPT durante 5 días. Hay que señalar que el efecto depresor de los TCL sobre la respuesta celular parece ser más evidente en pacientes con mayor nivel de agresión<sup>22</sup>.

Los resultados de los estudios clínicos son igualmente controvertidos si bien en general adolecen de un número adecuado de pacientes para comparar el impacto sobre las variables clínicas. Así, se ha reportado un aumento de complicaciones infecciosas cuando se aportaba lípidos en forma de TCL en neonatos<sup>23</sup> y en pacientes traumatiza-



dos<sup>24</sup> si bien otro estudio realizado en pacientes oncológicos no confirmó estos hallazgos<sup>17</sup>.

Por último, un meta-análisis de estudios realizados en las décadas de los 80 y los 90 concluyó que existía una tendencia a menor tasa de complicaciones asociadas al empleo de NPT cuando no se administraba lípidos comparado con lo pacientes que lo recibían, siendo en éstos emulsiones de TCL (RR, 0,59; 95% CI, 0,38-0,90;  $p = 0,09$ )<sup>25</sup>. Por el contrario, en un reciente meta-análisis que incluyó 14 ensayos clínicos que habían evaluado el impacto sobre la función inmune del empleo de TCL en la NPT frente a glucosa sin lípidos, triglicéridos de cadena mediana (TCM)/TCL o aceite de pescado no halló efecto significativo de ningún esquema de administración parenteral de soluciones lipídicas sobre los parámetros inmunológicos o las variables clínicas (mortalidad, estancia en UCI y hospitalaria). Por lo tanto, estos resultados no apoyan el que las emulsiones con TCL sean nocivas desde el punto de vista inmunológico o se asocien a peor evolución clínica<sup>26</sup>.

La infusión rápida de TCL en pacientes con sepsis se ha asociado a un deterioro transitorio de la oxigenación acompañando de aumento de la presión de arteria pulmonar<sup>2</sup>. Los mecanismos que explican este hallazgo parecen estar en relación con la síntesis a partir de los AGPI n-6 de  $PGE_2$ ,  $LTB_4$  y  $TXA_2$  con actividad vasoconstrictora a nivel de los vasos pulmonares lo que puede ocasionar trastornos de la ventilación perfusión e hipoxemia. Estos efectos estarían asociados a una alta velocidad de infusión, hecho éste que no se realiza nunca en la práctica clínica, por lo que no hay que temer ningún efecto secundario por este motivo en la administración de grasas intravenosas.

### Triglicéridos de cadena media y de cadena larga (TCM/TCL)

Desde 1984 se encuentran en uso clínico las emulsiones con 50% de TCM. Los TCM poseen entre 6 y 12 átomos de carbono y se hallan principalmente en el aceite de coco. Se oxidan con facilidad e ingresan en la mitocondria sin requerir carnitina. Por ello, se encuentran más rápidamente disponibles para los tejidos que las emulsiones con TCL y se los considera inmunológicamente neutrales. Como inconveniente figura su mayor capacidad de ocasionar cetogénesis<sup>27</sup>.

Dos estudios en ratas con modelos de agresión (gran quemadura<sup>28</sup> y bacteriemia por Gram-negativos<sup>29</sup>) demostraron menor afectación de la función del sistema fagocítico cuando se emplea TCM/TCL en lugar de TCL.

Esta emulsión de TCM/TCL es bien tolerada en pacientes críticos y en neonatos, sin incremento de los niveles circulantes de cuerpos cetónicos cuando se emplea en NPT junto con glucosa, observándose una mejoría del balance nitrogenado<sup>30,31</sup>. En un estudio realizado por nuestro grupo en 52 pacientes sépticos quirúrgicos que recibieron NPT con TCM/TCL o TCL durante 10 días, se observó una más rápida recuperación de los parámetros nutricionales, quizás por la más rápida oxidación de los TCM, pero sin diferencias en la mortalidad o los días de estancia<sup>32</sup>. Además, en un estudio llevado a cabo en pacientes quirúrgicos con malnutrición grave, comparado con los TCL, el empleo de TCM/TCL se asoció a una menor tasa de abscesos abdominales (7,7% vs 32,2%;  $p < 0,05$ ; RR 0,18; CI 95%; 0,03-0,89). Sin diferencias en otros tipos de infecciones ni en la mortalidad<sup>33</sup>. Por el contrario, estos efectos beneficiosos sobre los parámetros nutricionales no fueron observados al comparar esta emulsión con la tradicional derivada del aceite de soja en 20 pacientes críticos<sup>34</sup>.

Cuatro estudios clínicos han evaluado la alteración de la función pulmonar con NPT que contenga TCM/TCL en mezcla física con el aporte de TCL en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>35-38</sup>. De ellos, solo en el estudio de Smirniotis y colaboradores se demostró un efecto deletéreo sobre la oxigenación con incremento de la presiones en arteria pulmonar tras infundir TCL<sup>36</sup>. Por el contrario, Faucher y colaboradores no observaron efectos deletéreos asociados a los TCL pero constataron una mejoría de la oxigenación con el empleo de TCM/TCL sin cambios en las resistencias vasculares pulmonares<sup>38</sup>.

### Emulsión basada en aceite de oliva (EBAO)

El ácido oleico es el ácido graso insaturado más frecuente en nuestra dieta y sus ventajas en el control de los niveles de colesterol y LDL-colesterol son conocidas. Su contenido en vitamina E, que superan los requerimientos exigidos, protege frente a los procesos de peroxidación de los

**TABLA II. COMPOSICIÓN DE LAS EMULSIONES LIPÍDICAS DISPONIBLES EN EL MERCADO Y COMENTADAS EN ESTE ARTÍCULO**

	TCL	TCL/TCM	EBAO	TCL/RCM/Aceite pescado	ELMOP
Aceite de soja	200	100	40	100	60
TCM, g/l	0	100	0	80	60
Aceite de oliva, g/l	0	0	160	0	60
Aceite de pescado, g/l	0	0	0	20	20
n6/n3	7:1	7:1	9:1	2,7:1	2,5:1
Fosfolípidos de yema de huevo, g/l	12	12	12	12	12
Glicerol g/l	25	25	22,5	25	25
Vitamina E, mg/l	0	0	30	190 ± 30	200

AGPI, ya que éstos pueden ocasionar daño tisular a través de los radicales libres de O<sub>2</sub><sup>39</sup>.

Existe en el mercado una mezcla que contiene el 80% procedente de aceite de oliva y un 20% de aceite de soja (tabla II). Ello supone un menor aporte de AGPI, un mayor contenido en AGMI n-9 (ácido oleico) además de ser más rica en la forma activa de la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol). El aporte de ácidos grasos de esta emulsión es muy parecido al del aceite de oliva de la dieta, con un 15% de AGS, un 65% de AGMI y un 20% de AGPI. Estos últimos se encuentran balanceados con un 17,5% de AGPI n-6 y un 2,5% de AGPI n-3, por lo que resulta equilibrada la producción de eicosanoides. Esta emulsión reduce la peroxidación lipídica y tiene efectos neutros sobre la respuesta inmunitaria.

Los estudios *in vitro* o en modelos experimentales que han evaluado el efecto sobre la respuesta inmune con la EBAO que sustituye gran parte del aceite de soja por aceite de oliva comparando con una emulsión de TCL o mezcla de TCM /TCL demuestran una mejor preservación de la función de neutrófilos y linfocitos T<sup>40-43</sup>. Esto puede explicar nuestros hallazgos en un modelo animal de bacteriemia por *E coli* en el que el aclaramiento de la bacteriemia fue similar en el grupo control y en los animales que recibieron EBAO en la NPT mientras que fue significativamente menor cuando recibieron TCL o TCM/TCL<sup>44</sup>.

En un estudio observacional retrospectivo que incluyó preferentemente pacientes quirúrgicos no se observaron diferencias en la tasa de infecciones, estancia o mortalidad aunque el tamaño muestral fue reducido (23 pacientes en el grupo de EBAO y 16 con TCL)<sup>45</sup>. García de Lorenzo et al.<sup>46</sup> compararon en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego EBAO con TCM/TCL en quemados ingresados en UCI con un seguimiento de 6 meses. La incidencia de infecciones, estancia y mortalidad no fue diferente en los dos grupos. Sin embargo, los pacientes que recibieron EBAO mostraron una menor afectación de la función hepática sin modificaciones en los parámetros nutricionales ni en los marcadores de la inflamación. En pacientes traumatizados, al compararse NPT con EBAO (n = 18) frente a NPT sin lípidos (n = 15), se observó, como era previsible, mejor control de la glucemia y una menor producción de CO<sub>2</sub> en el grupo de lípidos lo que puede explicar los hallazgos de una menor duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI aunque sin diferencias en la estancia hospitalaria<sup>47</sup>.

Se han publicado tres ensayos clínicos que compararon esta emulsión derivada de aceite de oliva con el aporte de TCL procedente de soja y que fueron realizados en recién nacidos, población especialmente interesante por los especiales requerimientos nutricionales y el alto estrés oxidativo. El primero incluyó 15 neonatos con TCL y 18 con EBAO y se constataron niveles séricos de vitamina E significativamente mayores en el

grupo de EBAO. No existieron diferencias en la función hepática entre ambos grupos, no evaluándose el impacto sobre la evolución clínica<sup>48</sup>. El segundo, con un diseño doble ciego, 39 pacientes por brazo y realizado en neonatos (mediana de edad 3 días), la tolerancia de ambas emulsiones fue buena, no existiendo diferencias en la mortalidad a 3 meses, pero sin evaluarse otros parámetros clínicos. Tras 5 días de NPT, se observó que los cambios en los fosfolípidos plasmáticos reflejaban la composición lipídica de ambas emulsiones<sup>49</sup>. Por último, en neonatos pre-términos tras 14 días de NPT, se evaluaron la producción *in vitro* por células mononucleares periféricas de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10, las complicaciones clínicas y la duración de la ventilación mecánica. Solo se constataron niveles significativamente mayores de IL-6 tras estimular con anti-CD3 en el grupo con emulsión basada en aceite de soja<sup>50</sup>.

### Emulsiones lipídicas ricas en AGPI n-3

Las propiedades biológicas de los AGPI n-3 antes mencionadas los hacen muy atractivo como fuente grasa en el paciente crítico<sup>3</sup>. Hay que tener en cuenta que los AGPI n-3 son más susceptibles a la peroxidación que los AGPI n-6<sup>27</sup>.

Son muchos los estudios que han evaluado los efectos beneficiosos del empleo de nutrición enteral suplementada en AGPI n-3 sobre el estado inmunitario o las complicaciones infecciosas, especialmente en el paciente quirúrgico y crítico<sup>51</sup>. Además, un reciente meta-análisis ha puesto de manifiesto los efectos beneficiosos sobre la oxigenación y la reducción de la mortalidad con el empleo por vía enteral de dietas ricas en EPA y ácido g-linolénico en pacientes con síndrome del distres respiratorio agudo<sup>52</sup>.

Existe una emulsión lipídica para administración por vía intravenosa basada en aceite de pescado y rica en AGPI n-3, la cual debe ser utilizada como suplemento de una emulsión lipídica estándar. La posibilidad de empleo por vía venosa permite su rápida incorporación a las membranas celulares con lo cual puede modularse la respuesta a la agresión. Así, se ha visto en un estudio realizado en voluntarios sanos en el que, comparado con el grupo placebo, los sujetos que recibieron 2 dosis en sendos días previos a la inyección de endotoxina de esta emulsión de

aceite de pescado mostraron menor elevación del TNF y menor elevación de la temperatura. Además, en el grupo de estudio se constató una elevación significativa del contenido de EPA y DHA en la membrana plaquetaria lo cual no ocurrió cuando se infundió placebo<sup>53</sup>.

Diversos estudios clínicos han evaluado los efectos biológicos y clínicos de esta fuente grasa procedente de aceite de pescado. La serie más amplia fue publicada por Heller et al.<sup>54</sup>. Se trata de un estudio observacional, abierto en el que se incluyeron 661 pacientes críticos en 82 hospitales alemanes: 255 pacientes tras cirugía mayor abdominal, 276 con sepsis abdominal, 16 con sepsis no abdominal, 59 traumatizados graves y 55 con otros diagnósticos. Todos los pacientes recibieron NPT al menos 3 días suplementada con la emulsión rica en aceite de pescado cuya dosis no fue estandarizada. La mortalidad de estos pacientes fue significativamente menor que la predicha por el SAPS II, existiendo además una correlación entre la dosis de lípidos n-3 administrada y la reducción de estancia, complicaciones infecciosas y mortalidad. Por ello, estos autores recomiendan el empleo de 0,15-0,2 g/Kg/ día de esta emulsión grasa al 10%.

Posteriormente, dos estudios aleatorizados y controlados han evaluado esta fuente grasa en pacientes tras cirugía colo-rectal o en pancreatitis aguda grave<sup>55,56</sup>. En ambos se observó una reducción significativa de las citocinas pro-inflamatorias en los pacientes asignados a recibir suplemento con la emulsión rica en AGPI n-3. En el estudio realizado tras cirugía de colon, se observó una tendencia no significativa a una menor estancia hospitalaria en este grupo de intervención al igual que en los pacientes con pancreatitis grave se obtuvo una reducción número de días que precisaron depuración extra-renal y un menor deterioro de la oxigenación, si bien en ambos estudios la mortalidad no se vio afectada. Este último dato se debe a que los ensayos no fueron diseñados para demostrar diferencias en la mortalidad lo que explica el reducido número de pacientes incluidos (42 y 40 respectivamente).

Recientemente, se ha introducido en el mercado una emulsión de TCM/TCL enriquecida con aceite de pescado y con alto contenido en  $\alpha$ -tocoferol (tabla II). En un estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó pacientes qui-

rúrgicos que recibieron NPT con esta nueva emulsión (n = 19) o TCM/TCL (n = 21) se constató que tras 5 días se produjo un incremento significativo de los contenidos de EPA y DHA en los fosfolípidos séricos y la membrana eritrocitaria sin diferencias en las complicaciones infecciosas<sup>57</sup>. En otro estudio de similar diseño con pacientes en UCI tras cirugía de aneurisma de aorta abdominal se observó una tendencia no significativa a menor estancia en UCI y hospitalaria en el grupo que recibió suplemento con aceite de pescado<sup>58</sup>. Hay que reseñar el reducido tamaño muestral pues solo se incluyeron 12 pacientes por brazo.

Su empleo en el paciente crítico post-quirúrgico se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con mayor número de pacientes<sup>59</sup>. En 127 pacientes se administró esta emulsión de TCM/TCL enriquecida con aceite de pescado y en 129 pacientes se usó como comparador TCL. Ambos grupos eran básicamente comparables y recibieron NPT durante 5 días. Como era de esperar, en los pacientes que recibieron esta nueva mezcla grasa, se detectó un incremento significativo respecto a los niveles basales de este grupo y finales del brazo control de EPA, leucotrieno B<sub>5</sub> y a-tocoferol. Sin embargo, el principal hallazgo fue la reducción significativa de la estancia hospitalaria respecto al control (17,2% vs 21,9%; p = 0,0061), si bien no lo hubo en la estancia en UCI. Respecto a las complicaciones infecciosas, existió una tendencia no significativa a menor incidencia de neumonía en los pacientes que recibieron TCM/TCL con aceite de pescado (0,8% vs 3,9%; p = 0,102).

Por último, esta emulsión ha sido evaluada en pacientes con SDRA comparándola con la administración de TCL. Ambas emulsiones fueron bien toleradas sin diferencias en los parámetros de oxigenación<sup>60</sup>.

#### Lípidos estructurados con TCL, TCM, aceite de oliva y pescado (ELMOP)

Es una mezcla formada con aceite de soja, coco, oliva y de pescado, rica también en a-tocoferol (tabla II). Se compone de TCL del aceite de soja, TCM, aceite de oliva y aceite de pescado combinando así la reducción de los AGPI n-6 con los efectos beneficiosos de los AGPI n-9 y los AGPI n-3 además de buscar la rápida metaboli-

zación de los TCM. Esta emulsión tiene un efecto neutro sobre la fagocitosis de macrófagos y neutrófilos como se demostró en un modelo animal<sup>61</sup>.

Esta emulsión fue comparada con un aporte estándar de TCL basado en aceite de soja en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que incluyó a 20 pacientes críticos post-quirúrgicos (diez en cada brazo) que recibieron NPT durante 5 días<sup>62</sup>. Ambas emulsiones fueron bien toleradas detectándose una menor elevación de las enzimas hepáticas en el grupo que recibió SMOF, el cual presentó también una mayor recuperación de los niveles séricos de a-tocoferol y de la capacidad antioxidante. Este estudio no fue diseñado para evaluar el impacto sobre parámetros clínicos.

Dos estudios aleatorizados y doble ciego, han comparado esta emulsión de lípidos estructurados con TCL en pacientes tras cirugía electiva<sup>63,64</sup>. La tolerancia de las dos emulsiones fue similar observándose una menor estancia hospitalaria en ambos casos que alcanzó significancia estadística en el estudio de Grimm y colaboradores<sup>64</sup>.

## >> CONCLUSIONES

Debemos prestar especial atención no solo a la cantidad sino especialmente a la calidad de los substratos lipídicos aportados, ya que de ello pueden derivarse beneficios que sobrepasan el mero soporte nutricional.

Los avances en el conocimiento de las propiedades metabólicas, inmunomoduladoras e inflamatorias de los ácidos grasos ha permitido el desarrollo de nuevas fórmulas lipídicas para su empleo por vía parenteral con el objeto de modular la respuesta inflamatoria en diversas situaciones de agresión. Hoy en día faltan ensayos clínicos bien diseñados y con potencia estadística para evaluar el impacto de estas nuevas emulsiones sobre las variables clínicas de interés tales como complicaciones infecciosas, estancia y mortalidad. Mientras tanto, y con los estudios clínicos disponibles, parece razonable recomendar especialmente en situaciones de estrés estas nuevas fórmulas que reducen el aporte de TCL procedentes del aceite de soja e incorporan ácido oleico o AGPI n-3.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sax HC, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN* 1998; 12: 615-618.
2. Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith RA. Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 587-590.
3. Garnacho Montero J, Shou J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, Daly JM. Lipids and immune function. *Nutr Hosp* 1996; 11: 230-237.
4. Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, Garnacho Montero J. Aporte de macro y micronutrientes en nutrición parenteral. En: Mezclas intravenosas y nutrición artificial. Ed Victor Jiménez Torres. Convase. Valencia. 1999; 351-371.
5. Kinsella JE, Lokesh B. Dietary lipids, eicosanoids, and immune system. *Crit Care Med* 1990; 16: 94-113.
6. Nanni G, Siegel J, Coleman B, Fader P, Castiglione R. Increased lipid fuel dependence in critically ill septic patient. *J Trauma* 1984; 24: 14-30.
7. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 319-326.
8. García-de-Lorenzo A, López-Martínez J, Planas M, Chacón P, Montejo JC, Bonet A, Ortiz-Leyba C, Sánchez-Segura JM, Ordóñez J, Acosta J, Grau T, Jiménez FJ. Safety and metabolic tolerance of a concentrated long-chain triglyceride lipid emulsion in critically ill septic and trauma patients. *JPEN* 2003; 27: 208-215.
9. Nordestrom J, Jastrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2416-2422.
10. Fischer GW, Hunter KW, Wilson SR, Mease AD. Diminished bacterial defences with Intralipid. *Lancet* 1980; 2: 819-820.
11. Kolski GB, Strunk RC. Soybean oil emulsion induces a selective and reversible inhibition of C2 production by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1981; 126: 2267-2271.
12. Strunk RC, Kunne GB, Kolski GB, Revsin BK. Intralipid alters macrophage membrane fatty acid composition and inhibits complement (C2) synthesis. *Lipids* 1983; 18: 493-500.
13. Usmani SS, Harper RG, Sia CG, Suntharalingam K, Roberson WR. *In vitro* effect of Intralipid on polymorphonuclear leukocyte function in the neonate. *J Pediatr* 1986; 109: 710-712.
14. Robin AP, Arain I, Phuanssab A, Holian O, Roccaforte P, Barret JA. Intravenous fat emulsion acutely suppresses neutrophil chemiluminescence. *JPEN* 1989; 13: 608-613.
15. Kohelet D, Peller S, Arbel E, Golberg M. Preincubation with intravenous lipid emulsion reduces chemotactic motility of neutrophils in cord blood. *JPEN* 1990; 14: 472-473.
16. Salo M. Inhibition of immunoglobulin synthesis *in vitro* by intravenous lipid emulsion (Intralipid). *JPEN* 1990; 14: 459-462.
17. Vázquez DW, Arya G, García VF. Long-chain predominant lipid emulsions inhibit *in vitro* macrophage tumor necrosis factor production. *JPEN* 1994; 18: 35-39.
18. Ota DM, Jessup JM, Babock GF, Kirschbaum L, Mountain CF, McMurtrey MJ, Copeland EM. Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN* 1985; 9: 23-27.
19. Escudier EF, Escudier BJ, Henry-Amar MC, Lobut JB, Bernaudin F, Leclercq BP, Nitenberg GM, Bernaudin JF. Effects of infused intralipids on neutrophil chemotaxis during total parenteral nutrition. *JPEN* 1986; 10: 596-598.
20. Padeh S, Shor R, Passwell JH. Effect of intralipid on the phagocytic and microbicidal capacity of human monocytes in culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 575-580.
21. Li X, Ying J, Zeng S, Shen L, Wan X, Li X, Tan H, Pei H, Zhou J, Shen H. A short-term long-chain triglycerides infusion has no influence on immune function of adult patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN* 2007; 31: 167-72.
22. Li X, Ying J, Zeng S, Li Y, Yang H, Shen L, Han J, Chen J, Shen H. The effects of a short-term long-chain-triglyceride infusion on the postoperative immune function of pediatric patients receiving a gastrointestinal surgical procedure. *JPEN* 2008; 32: 72-77.
23. Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Suzuki R, Nakajima N, Tashiro T. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18: 235-240.
24. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal care units. *N Engl J Med* 1990; 323: 301-308.
25. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 1997; 43: 52-58.
26. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2013-2019.



27. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, Roth E, Volk T, Bachmann L, Hiesmayr M. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr* 2007; 26: 302-313.
28. Chan S, McCowen KC, Bistrrian B. Medium-chain triglyceride and n-3 polyunsaturated fatty acid-containing emulsions in intravenous nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 163-169.
29. Sobrado J, Moldawer LL, Pomposelli JJ et al. Lipid emulsions and reticuloendothelial system function in healthy and burned guinea pigs. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 855-863.
30. Hamawy KJ, Moldawer LL, Georgieff M et al. The effect of lipid emulsions on reticuloendothelial system function in the injured animal. *JPEN* 1985; 9: 559-565.
31. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med* 1993; 19: 89-95.
32. Lima LA, Murphy JF, Stansbie D, Rowlandson P, Gray OP. Neonatal parenteral nutrition with a fat emulsion containing medium chain triglycerides. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 332-329.
33. Garnacho-Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, García Garmendia JL, Jiménez-Jiménez LM, Barrero-Almodóvar AE, Garnacho-Montero MC. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002; 18: 134-138.
34. Grau T, Ruiz de Adana JC, Zubillaga S, Fuerte S, Girón C. Estudio aleatorio de dos emulsiones grasas diferentes en la nutrición parenteral total del enfermo quirúrgico desnutrido: efecto sobre la morbilidad infecciosa y la mortalidad. *Nutr Hosp* 2003; 18: 159-166.
35. Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA, de Jong D, van Rij GL, Wesdorp RI, van Leeuwen PA. Use of a mixture of medium-chain triglycerides and longchain triglycerides versus long-chain triglycerides in critically ill surgical patients: a randomized prospective double-blind study. *Clin Nutr* 1998; 17: 23-29.
36. Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, Picó M, Rodríguez-Roisin R, Planas M. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 918-923.
37. Smirniotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou J, Arkadopoulos N, Vassiliou P, Datsis A, Kourias E. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1029-1033.
38. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Arkadopoulos NF, Theodoraki KA, Kotsis TE, Lambrou AT, Vassiliou JG. Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Clin Nutr* 2001; 20: 139-143.
39. Faucher M, Bregeon F, Gainnier M, Thirion X, Auffray JP, Papazian L. Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS. *Chest* 2003; 124: 285-291.
40. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 165-174.
41. Moussa M, Le Boucher J, Garcia J, Tkaczuk J, Ragab J, Dutot G, Ohayon E, Ghisolfi J, Thouvenot JP. *Clin Nutr* 2000; 19: 49-54.
42. Granato D, Blum S, Rössle C, Le Boucher J, Malnoë A, Dutot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN* 2000; 24: 113-118.
43. Buenestado A, Cortijo J, Sanz MJ, Naim-Abu-Nabah Y, Martínez-Losa M, Mata M, Issekutz AC, Martí-Bonmatí E, Morcillo EJ. Olive oil-based lipid emulsion's neutral effects on neutrophil functions and leukocyte-endothelial cell interactions. *JPEN* 2006; 30: 286-296.
44. Cury-Boaventura MF, Gorjão R, De Lima TM, Fiamoncini J, Torres RP, Mancini-Filho J, Soriano FG, Curi R. Effect of olive oil-based emulsion on human lymphocyte and neutrophil death. *JPEN* 2008; 32: 81-87.
45. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero MC, Garcia-Garmendia JL, Pérez-Paredes C, Moyano-Del Estad MR, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ. Effects of three intravenous lipid emulsions on the survival and mononuclear phagocyte function of septic rats. *Nutrition* 2002; 18: 751-754.
46. Mateu-de Antonio J, Grau S, Luque S, Marín-Casino M, Albert I, Ribes E. Comparative effects of olive oil-based and soyabean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Br J Nutr* 2008; 99: 846-854.
47. García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, Bereziat G. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005; 94: 221-230.
48. Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T, Riemann D, Mast H, Stuttmann R. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1202-1208.
49. Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, Peters J, Zimmermann A. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 161-167.

50. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, Lee O, Shalley H, Croft KD, Mori TA, Heine RG, Bines JE. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition* 2008; 24: 1057-1064.
51. Gawecka A, Michalkiewicz J, Kornacka MK, Luckiewicz B, Kubiszewska I. Immunologic properties differ in preterm infants fed olive oil vs soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition. *JPEN* 2008; 32: 448-453.
52. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrútia G, Roqué M, Blesa AL, Celaya S, Conejero R, Galbán C, García de Lorenzo A, Grau T, Mesejo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, Ordóñez J, Jiménez FJ. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-233.
53. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN* 2008; 32: 596-605.
54. Pluess TT, Hayoz D, Berger MM, Tappy L, Revelly JP, Michaeli B, Carpentier YA, Chioléro RL. Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in healthy subjects. *Intensive Care Med* 2007; 33: 789-797.
55. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972-979.
56. Liang B, Wang S, Ye YJ, Yang XD, Wang YL, Qu J, Xie QW, Yin MJ. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2434-2439.
57. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN* 2008; 32: 236-241.
58. Senkal M, Geier B, Hannemann M, Deska T, Linseisen J, Wolfram G, Adolph M. Supplementation of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern. *JPEN* 2007; 31: 12-17.
59. Berger MM, Tappy L, Revelly JP, Koletzko BV, Gepert J, Corpataux JM, Cayeux MC, Chiolero RL. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1116-1122.
60. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 700-706.
61. Sabater J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M. Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 39.
62. De Nardi L, Bellinati-Pires R, Torrinhas RS, Bacchi CE, Arias V, Waitzberg DL. Effect of fish oil containing parenteral lipid emulsions on neutrophil chemotaxis and resident-macrophages' phagocytosis in rats. *Clin Nutr* 2008; 27: 283-288.
63. Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J, Alcindor LG. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN* 2004; 28: 142-148.
64. Mertes N, Grimm H, Fürst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 253-259.
65. Grimm H, Mertes N, Goeters C, Schlotzer E, Mayer K, Griminger F, Fürst P. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006; 45: 55-60.

[ r e v i s i ó n ]

# Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Una revisión crítica

*E. Cabré Gelada*

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. Centro de Investigaciones Biomédicas en Red - Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Barcelona.

## Palabras clave

probióticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, reservoritis, disbiosis, defensinas, inmunidad innata

## >> RESUMEN

Mientras que en la colitis ulcerosa y en la reservoritis la utilidad de determinados probióticos parece bien establecida, no se ha podido demostrar ningún beneficio con este tratamiento en la prevención de la recurrencia o recidiva de la enfermedad de Crohn, particularmente cuando ésta afecta al intestino delgado. La falta de respuesta en esta situación, no parece atribuible a una menor relevancia de la disbiosis en la enfermedad de Crohn ileal, ya que este fenómeno, o al menos, la presencia de cantidades excesivas de potenciales patógenos adheridos a la mucosa, esta bien documentado en el íleon de estos enfermos. Los datos disponibles en la actualidad ponen de manifiesto que la respuesta inmune innata está aumentada, en la colitis ulcerosa y en menor medida en la enfermedad de Crohn del colon, mientras que se encuentra disminuida de manera constitutiva en la enfermedad de Crohn ileal. Por tanto, intentar modificar la composición de la microflora intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal colónica o en la reservoritis mediante probióticos tiene una buena base racional. Por el contrario, añadir más bacterias, aunque sean probióticas, a un íleon con una defensa antibacteriana disminuida, no parece muy razonable. De hecho, la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn está vinculada a la presencia de bacterias en la luz intestinal y el tratamiento antibiótico se ha mostrado eficaz en su prevención.

*Nutr Clin Med 2009; III (1): 31-39*

## Key words

Probiotics, Crohn's disease, ulcerative colitis, pouchitis, dysbiosis, defensins, innate immunity

## >> ABSTRACT

In contrast to ulcerative colitis and pouchitis, benefits of probiotic therapy in preventing recurrence/relapse in Chron's disease (mostly involving the ileum) are far from being proven. The lack of response in this setting does not seem attributable to a lower relevance of dysbiosis in ileal Crohn's disease, since this—or at least the presence of increased mucosal amounts of potentially pathogen bacteria— have been proven to occur in the ileum of Crohn's disease patients. Available data indicate that whereas in ulcerative colitis (and to a lesser extent in colonic Crohn's disease). Therefore, attempts to modify the composition of intestinal microflora in colonic IBD or pouchitis by means of probiotics do make sense. In contrast, supplying additional bacteria (even being probiotics) to an ileum with decreased antibacterial defence does not seem reasonable. In fact, the presence of intestinal contents has been reported to be related to post-

perative recurrence in ileo-caecal Crohn's disease, and antibiotic treatment in effective to prevent its development.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 31-39

---

Correspondencia

E. Cabré Gelada. Servicio de Aparato Digestivo. Planta 5.<sup>a</sup> (Edificio General). Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Tel.: 93 497 89 09. E-mail: ecabre.germanstrias@gencat.cat

## >> INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han propuesto diversas hipótesis que involucran a las bacterias intestinales, en la explicación del desarrollo y perpetuación de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn. Entre dichas hipótesis, las más plausibles son: 1) la pérdida de tolerancia inmunológica a la flora comensal presente en el intestino, y 2) el desequilibrio entre los microorganismo patógenos y saprofitos intestinales, a favor de los primeros, fenómeno que se conoce con el nombre de disbiosis. Éste es un fenómeno cuya existencia se ha demostrado en los reservorios ileales inflamados (reservoritis) de los pacientes que han sido colectomizados por presentar colitis ulcerosa y posiblemente también en pacientes con colitis ulcerosa. En cambio, su papel en la enfermedad de Crohn con afectación predominante del intestino delgado es mucho más dudoso.

Los *probióticos* se han definido como "cualquier microorganismo vivo que tras su ingestión en cantidades adecuadas produce un efecto beneficioso sobre la salud, más allá del mero efecto nutricional"<sup>1</sup>. Entre éstos, cabe mencionar diversas especies de *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, y *Streptococci*, así como algunas cepas no patógenas de *E. coli*. En los últimos años, se han multiplicado las evidencias experimentales que indican que los probióticos son capaces de modular la respuesta inmune intestinal<sup>2-5</sup>, y se ha publicado un buen número de estudios controlados acerca del uso clínico de estos preparados en la EII y en la reservoritis.

Los *probióticos* especialmente los formados por carbohidratos, son componentes no absorbibles de los alimentos, que benefician la salud del

huésped al favorecer *selectivamente* el crecimiento y/o actividad de especies probióticas residentes en el colon<sup>6</sup>. Como veremos más adelante, los datos sobre el uso clínico de los prebióticos o su combinación con probióticos (*simbióticos*) en la EII son todavía escasos.

## >> PROBIÓTICOS EN LA EII

### La evidencia

Varios ensayos clínicos aleatorios, en pacientes portadores de un reservorio ileo-anal, han demostrado claramente que el cóctel probiótico VSL#3 —que incluye ocho especies de *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* y *Streptococci*— es eficaz para prevenir tanto el primer episodio<sup>7</sup> como la recidiva<sup>8</sup> y la reservoritis tras tratamiento con antibióticos<sup>9</sup>. Sin embargo, existen pocos datos sobre la utilidad de los probióticos para el tratamiento de la reservoritis activa. Sólo se ha publicado un estudio controlado con una muestra muy pequeña en el cual *Lactobacillus rhamnosus* GG no produjo ningún beneficio en esta situación clínica<sup>10</sup>.

Como en el caso de reservoritis, también existen datos a favor del uso de probióticos en la colitis ulcerosa. Rembacken et al.<sup>11</sup> aleatorizaron 116 pacientes con colitis ulcerosa activa para recibir, además del tratamiento esteroideo estándar durante la fase aguda, mesalazina o *E. coli* Nissle 1917 (EcN) hasta alcanzar la remisión y durante un año como tratamiento de mantenimiento. Aunque no se registraron diferencias en la tasa de remisión entre ambos grupos, el uso concomitante de esteroides en todos los pacientes impide sacar conclusiones fiables acerca de la utilidad de EcN en la colitis ulcerosa activa. Sin embargo, la tasa de recidiva al año en los 83 pacientes que entraron en remisión fue similar con mesalazina

**TABLA I. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

Autor (ref.) (probiótico, n)	Localización de la enfermedad			Indicación	Resultado
	Sólo ileon	Ileon + colon	Sólo colon		
Prantera et al. <sup>16</sup> (LGG, n = 45)	78%	15%	7%	Prevención de la recurrencia posquirúrgica	Negativo
Marteau et al. <sup>17</sup> (La1, n = 70)	7%	91%	2%	Prevención de la recurrencia posquirúrgica	Negativo
Van Gossum et al. <sup>18</sup> (La1, n = 90)	0%	100%	0%	Prevención de la recurrencia posquirúrgica	Negativo
Campieri et al. <sup>19</sup> (VSL#3*, n = 40)	No especificada			Prevención de la recurrencia posquirúrgica	Positivo
Schultz et al. <sup>22</sup> (LGG, n = 11)	No especificada			Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico	Negativo
Bousvaros et al. <sup>23</sup> (LGG, n = 75)	10%	75%	15%	Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico	Negativo
Guslandi et al. <sup>24</sup> ( <i>S. boulardii</i> , n = 32)	27%	70%	3%	Mantenimiento de la remisión inducida con tratamiento médico	Positivo

\*Utilizado en combinación con rifaximina.

o EcN, lo cual sugiere que este probiótico es útil como tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa inactiva. En un artículo más reciente, Kruis et al.<sup>12</sup> comunicaron los resultados de un ensayo clínico en que se comparó mesalazina vs EcN en pacientes con colitis ulcerosa inactiva. Lamentablemente, alrededor de un tercio de los 327 pacientes fue retirado del estudio por violaciones del protocolo. Con todo, el análisis por protocolo de los 222 pacientes restantes mostró que ambos tratamientos eran equivalentes para prevenir la recidiva.

Además de los datos del estudio de Rembacken apuntados más arriba, existe alguna otra evidencia a favor del uso de probióticos en la colitis ulcerosa activa. Dos pequeños estudios controlados realizados en Japón sugieren que una leche fermentada con bifidobacterias puede ser útil como tratamiento adyuvante a la terapia convencional en la colitis ulcerosa activa<sup>13,14</sup>. Por otro

lado, en un ensayo clínico de tres brazos en 90 pacientes, VSL#3 asociado a dosis bajas de balsalazida se mostró superior a dosis plenas de balsalazida o mesalazina en la colitis ulcerosa activa leve o moderada<sup>15</sup>.

Al contrario de lo que ocurre con la reservoritis y la colitis ulcerosa, los ensayos clínicos aleatorios sobre el uso de probióticos en la enfermedad de Crohn han sido por desgracia negativos hasta la fecha (tabla I). Prantera et al.<sup>16</sup> no pudieron demostrar ningún efecto de *Lactobacillus rhamnosus* GG (n = 23) en comparación con placebo (n = 22) para prevenir la recurrencia postquirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn. Dos ensayos clínicos con mayor número de pacientes en los que *Lactobacillus johnsonii* La1<sup>®</sup> se utilizó con la misma indicación también resultaron negativos<sup>17,18</sup>. VSL#3 también se ha evaluado en la prevención de la recurrencia postquirúrgica en estos pacientes, como parte de una estrategia



combinada con antibióticos. En un ensayo clínico aleatorio, el uso de rifaximina durante tres meses, seguido de VSL#3 durante los 9 meses siguientes fue mejor que la administración de dosis altas de mesalamina durante un año para prevenir la recurrencia endoscópica grave<sup>19</sup>. Sin embargo, el papel terapéutico del cóctel probiótico en este ensayo es difícil de determinar, ya que la administración de antibióticos durante 3 meses ya había demostrado ser eficaz en la prevención de recurrencia endoscópica al año<sup>20,21</sup>. Por otro lado, en un ensayo piloto con sólo once pacientes, *Lactobacillus rhamnosus* GG no fue superior al placebo como tratamiento de mantenimiento tras la remisión de la enfermedad de Crohn inducida con tratamiento médico<sup>22</sup>. En un estudio más numeroso en pacientes pediátricos, el uso de este probiótico, como adyuvante al tratamiento estándar durante dos años, tampoco demostró ser superior al placebo en la prevención de la recidiva<sup>23</sup>. El único resultado positivo en la enfermedad de Crohn publicado hasta la fecha es un ensayo clínico poco numeroso (n = 32) en el cual la levadura probiótica *Saccharomyces boulardii* fue superior a mesalamina para prevenir la recidiva en pacientes con enfermedad inactiva<sup>24</sup>.

Considerados en su conjunto, estos resultados indican que los posibles beneficios de los probióticos en la enfermedad de Crohn están lejos de ser demostrados<sup>25</sup>. Se puede argumentar que el tamaño muestral de muchos de los ensayos es demasiado exiguo para demostrar diferencias, pero éste no es mucho mayor en los ensayos en pacientes con reservoritis, en los que los probióticos se han mostrado eficaces. Por otra parte, es importante remarcar que no todos los probióticos (o cócteles probióticos) tienen el mismo comportamiento o propiedades biológicas. Por tanto, como norma, los resultados obtenidos con un determinado probiótico no se pueden extrapolar a otros preparados, por lo que bien podría ser que el probiótico “ideal” para la enfermedad de Crohn todavía no se hubiese evaluado. En particular, no existen ensayos en la enfermedad de Crohn con probióticos que se han mostrado eficaces en la colitis ulcerosa (v.gr. EcN) o en la reservoritis (v.gr. VSL#3), aunque en la actualidad está en marcha un estudio con VSL#3.

Con independencia de estas consideraciones, los resultados negativos obtenidos hasta la fecha, deben hacer reconsiderar la base racional para

utilizar probióticos en la enfermedad de Crohn, sobre todo cuando ésta afecta al intestino delgado (habitualmente el íleon). Este ejercicio es relevante ya que la recurrencia postoperatoria en pacientes a los que se somete a una resección íleo-cólica se produce habitualmente en la vertiente ileal de la anastomosis, y sólo una minoría de pacientes incluidos en los ensayos clínicos mencionados más arriba tenían enfermedad de localización exclusivamente colónica (colitis de Crohn) (tabla I). En este contexto, cabe plantear dos cuestiones: 1) ¿Es la disbiosis un fenómeno menos relevante en la enfermedad de Crohn ileal que en la colitis o en la reservoritis?, y 2) ¿Existen diferencias entre el íleon y el colon (sanos o inflamados) en su interacción con las bacterias?

#### ¿Es la disbiosis menos relevante en la enfermedad de Crohn ileal que en la colitis o en la reservoritis?

En la medida en que la corrección de la disbiosis (esto es, reemplazar las bacterias “peligrosas” por bacterias “beneficiosas”) esté en la base del tratamiento probiótico, la presencia de este desequilibrio debería ser una condición *sine qua non* para el éxito de dicho tratamiento. Es *a priori* plausible que la disbiosis ocurra en el colon y los reservorios inflamados, que son ecosistemas microbiológicos bien establecidos con cantidades importantes de una amplia variedad de cepas bacterianas capaces de un alto grado de interacción metabólica con los nutrientes lumenales. ¿Es éste también el caso del íleon?

Una revisión de los estudios publicados en los que se utilizaron métodos tradicionales de cultivo de heces y/o mucosa intestinal en pacientes con EII sugiere que la disbiosis —esto es, el aumento del recuento de *Bacteroides*, *Clostridia* y enterobacterias, junto a la disminución de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*— es tan frecuente en la colitis ulcerosa y la reservoritis como en la enfermedad de Crohn<sup>26</sup>. Estudios más recientes que han empleado técnicas moleculares de identificación bacteriana parecen confirmar esta idea. En un estudio que evaluó la biodiversidad de la microflora fecal, las enterobacterias se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Crohn que en sujetos sanos, y más del 30% de la flora dominante pertenecía a grupos filogenéticos todavía desconocidos<sup>27</sup>. Otros trabajos apuntan un incremento de las bacterias adheridas

a la mucosa en muestras biópsicas de enfermos de Crohn, tanto de las áreas ulceradas como de aquellas aparentemente indemnes<sup>28,29</sup>.

Hay que puntualizar, sin embargo, que la mayor parte de estos datos se refieren a pacientes con colitis de Crohn, *sin afectación de intestino delgado*. En este sentido, los resultados de un estudio de Swidsinsky et al.<sup>30</sup> son particularmente interesantes. Estos autores evaluaron la cantidad y el tipo de bacterias adheridas a la mucosa de áreas afectas de colon e intestino delgado de enfermos con EII, en comparación con las de pacientes con síndrome de intestino irritable e individuos sanos. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn se caracterizaron por un incremento de la cantidad de bacterias adheridas, sobre todo *Bacteroides fragilis*, especialmente en el íleon y el colon sigmoide de los pacientes con enfermedad de Crohn<sup>30</sup>. Algunos autores han obtenido resultados similares<sup>31</sup>, mientras que otros han encontrado un incremento de cepas de *E. coli* adherente-invasiva en el íleon<sup>32</sup> y el colon<sup>33</sup> de estos pacientes.

En conjunto, estos datos indican que la disbiosis —o, cuanto menos, la presencia de bacterias potencialmente patógenas adheridas a la mucosa— está presente en el íleon afectado por enfermedad de Crohn. En otras palabras, no parece que existan razones “intraluminales” para la ausencia de efecto de los probióticos en estos enfermos. En consecuencia, habría que buscar estas razones en la propia pared intestinal (el huésped).

### ¿Existen diferencias entre el íleon y el colon en su interacción con las bacterias?

El intestino delgado es un órgano complejo cuya función no es sólo contribuir a la digestión y absorción de nutrientes. Su extensa superficie está constantemente expuesta a la microflora intestinal constituida por más de 400 especies bacterianas. Esto hace que diferentes estirpes celulares del intestino estén implicadas en la defensa del huésped tanto para reconocer y eliminar las bacterias patógenas, como para tolerar las bacterias comensales. Los mecanismos y factores protectores de la mucosa intestinal frente a las bacterias no se conocen con precisión, pero es indudable que tanto la inmunidad innata como la adaptativa participan en estos fenómenos.

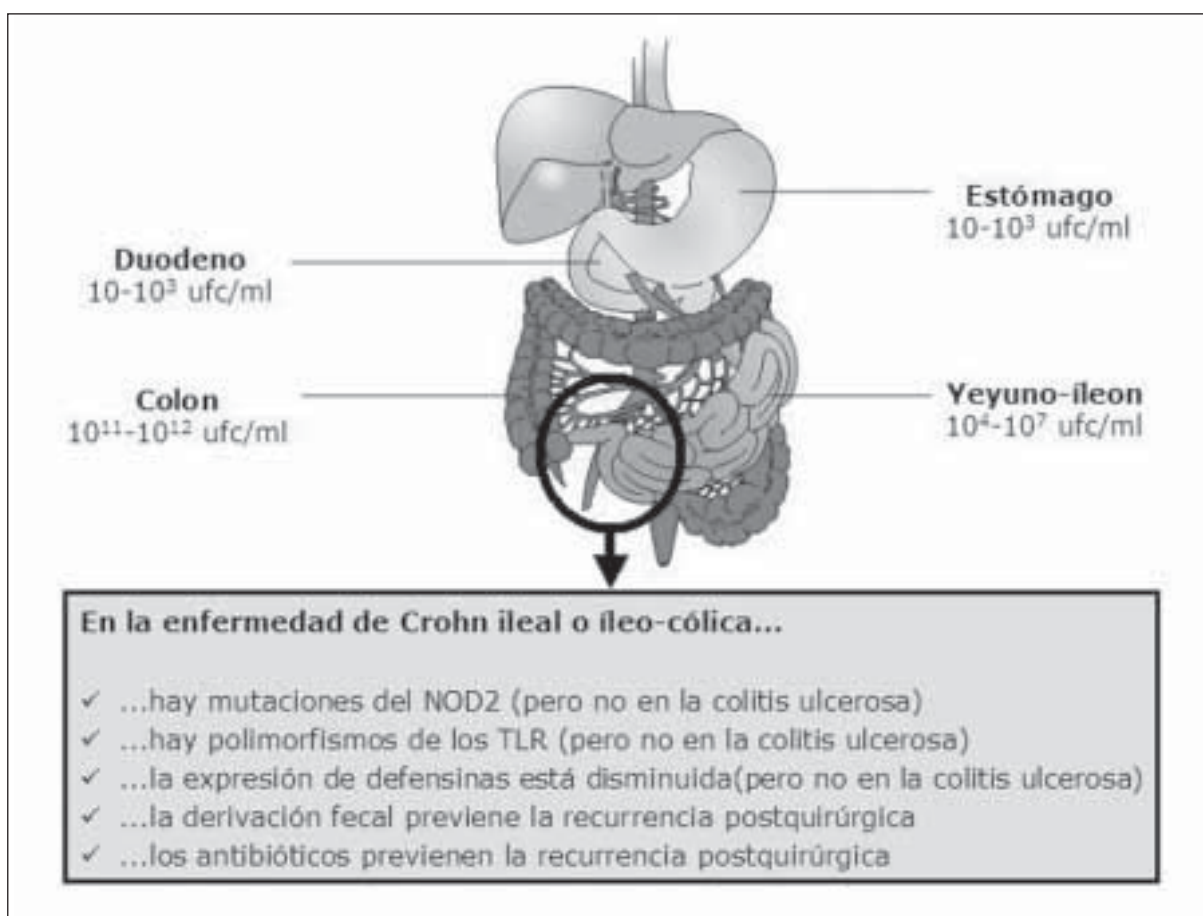
Mientras que el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa requiere varios días, muchas infecciones son eficazmente eliminadas por la mucho más rápida respuesta inmune innata. Entre las sustancias bactericidas del sistema inmune innato cabe mencionar las defensinas, las catelicidinas, los péptidos relacionados con la criptidina, algunas chemoquinas y enzimas como la lisozima<sup>34</sup>.

El intestino delgado y el colon difieren considerablemente no sólo en su carga bacteriana (mientras que el colon está intensamente colonizado por bacterias, la cantidad de bacterias en el intestino delgado es varios órdenes de magnitud inferior)<sup>35</sup>, sino en los componentes de la defensa inmune innata epitelial, tanto en situación normal como durante la inflamación<sup>36</sup>.

En el epitelio del colon, el único péptido bactericida expresado de forma constitutiva es la  $\beta$ -defensina (HBD) 1, mientras que la expresión de HBD2, la HBD3, la HBD4 y otros péptidos sólo se induce en presencia de infección o inflamación<sup>37</sup>. Esta es una de las principales razones de que el número de bacterias sea tan alto en el colon. Las HBD inducibles están reguladas por el factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B, que también regula numerosas citoquinas proinflamatorias<sup>38</sup>. Otra manera de incrementar la protección antimicrobiana en el colon es la metaplasia de células de Paneth, que también se produce durante la inflamación<sup>39</sup>. La metaplasia de células de Paneth produce  $\alpha$ -defensinas (HD) 5 y 6, aunque en menor medida que las células de Paneth presentes en el epitelio ileal (ver más adelante).

Al contrario que el epitelio colónico, el íleon expresa de manera constitutiva una gran cantidad de HD5 y HD6 que son producidas por las células de Paneth del fondo de las criptas y almacenadas en gránulos secretorios que son vaciados a la luz intestinal en respuesta a estímulos con productos bacterianos tales como el lipopolisacárido o el muramil-dipéptido (el ligando específico del NOD2)<sup>40</sup>.

En la colitis ulcerosa activa, la expresión de HBD1 constitutiva es normal<sup>41</sup>, mientras que la expresión de HBD2-4 inducibles está incrementada, pero sólo en la mucosa inflamada<sup>41</sup>. En la enfermedad de Crohn de colon, la expresión de HBD1 es también normal, pero la inducción de HBD2-4 es menor que en la colitis ulcerosa<sup>42</sup>.



**FIGURA 1.** Razones que podrían explicar el fracaso de los probióticos (e incluso desaconsejar su uso) en la enfermedad de Crohn con afectación ileal, al contrario de la colitis ulcerosa.

Al contrario que en la colitis ulcerosa, la colitis de Crohn y la reservoritis, los pacientes con enfermedad de Crohn del íleon muestran una expresión disminuida de HD en la células de Paneth que, curiosamente, es independiente del grado de inflamación<sup>43</sup> (fig. 1). Por otro lado, NOD2 se expresa sobre todo en las células de Paneth, y es bien conocido que determinadas mutaciones del gen de este receptor intracelular bacteriano son relativamente frecuentes en la enfermedad de Crohn ileal<sup>44</sup> (fig. 1). Es interesante destacar que la disminución de la expresión ileal de HD es mucho más marcada en aquellos pacientes portadores de mutaciones del gen NOD2<sup>43</sup>. Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con enfermedad de Crohn con mutaciones del gen NOD2 (es su mayoría con afectación ileal) tienen una menor sinergia entre las respuestas del NOD2 y el receptor *toll-like* (TLR)-9<sup>45</sup>. Además, con frecuencia presentan polimorfismos del gen TLR-4<sup>46</sup> si bien no se han descrito diferencias entre la enfermedad de localización colónica e ileal a este respecto.

En resumen, estos datos indican que mientras que en la colitis ulcerosa (y, en menor medida, en la colitis de Crohn) existe un aumento de la respuesta inmune innata, ésta está constitutivamente disminuida en la enfermedad de Crohn ileal. Es más, el hecho de que estos cambios se relacionen con la presencia de inflamación en la EII colónica sugiere que son fenómenos secundarios. En cambio la depresión del sistema antibacteriano en la enfermedad de Crohn ileal sería un evento primario ya que se produce con independencia del grado de inflamación.

#### ¿Existe base racional para utilizar probióticos en la enfermedad de Crohn ileal?

A la vista de los datos anteriores, tiene sentido intentar modificar la composición de la microflora intestinal en la EII colónica o en la reservoritis. La defensa antimicrobiana en estos pacientes parece

estar preservada (o incluso incrementada en presencia de inflamación) y desviar la composición de la flora hacia un patrón más “seguro” debería ser *a priori* beneficioso. De hecho, se ha descrito que algunos probióticos eficaces en la colitis ulcerosa (v.gr. EcN) son capaces de aumentar la expresión colónica de HDB inducibles<sup>47,48</sup>.

Por el contrario, añadir más bacterias (aún siendo probióticas) a un íleon con una defensa antibacteriana disminuida (y no inducible) no parece razonable. De hecho, hay datos a favor de que la presencia de bacterias en el íleon puede ser deletérea en la EII humana. Se ha demostrado que la derivación de la corriente fecal en pacientes con enfermedad de Crohn y resección íleo-cecal previene la recurrencia de la enfermedad en el neolíleon terminal<sup>49</sup>, y la infusión de contenido intestinal en el segmento excluido induce rápidamente lesiones mucosas<sup>50</sup> (fig. 1). Además, el tratamiento con antibióticos nitroimidazólicos se ha mostrado eficaz para prevenir la recurrencia postquirúrgica en estos pacientes<sup>20</sup> (fig.1)<sup>21</sup>. Como se ha descrito anteriormente, los resultados de los ensayos clínicos sobre el uso de probióticos en la enfermedad de Crohn no invitan al optimismo. Algunos autores<sup>51</sup> han sugerido incluso que los probióticos podrían no ser totalmente seguros en estos pacientes, a juzgar por los resultados de algunos ensayos clínicos aleatorios en los que la tasa de recidiva de la enfermedad fue claramente superior en el grupo tratado con probióticos (aunque las diferencias no alcanzaran significación estadística por el tamaño insuficiente de la muestra)<sup>16,23</sup>.

En conclusión, probablemente la base racional para el uso de probióticos sea mucho mayor en el caso de la inflamación colónica o del reservorio ileoanal, que en la EII que afecte de manera predominante el intestino delgado. No obstante, hacen falta más investigación básica y experimental que arroje más luz sobre las interrelaciones entre la flora intestinal y la inmunidad innata y adaptativa, así como ensayos clínicos de mayor tamaño en la enfermedad de Crohn ileal, con nuevos preparados probióticos o con aquéllos que se han mostrado eficaces en la EII colónica.

## >> PREBIÓTICOS EN LA EII

Las evidencias sobre el uso de prebióticos en la EII son muy escasas y no permiten, en su conjunto, sacar conclusiones suficientemente firmes. En un estudio controlado de diseño cruzado frente a placebo, la administración de inulina disminuyó el índice de actividad endoscópica e histológica en pacientes portadores de un reservorio íleo-anal<sup>52</sup>. Por otra parte, un estudio multicéntrico español demostró que las semillas de *Plantago ovata* —un tipo de fibra lentamente fermentable con propiedades prebióticas— no se comportan peor que mesalazina en la prevención de la recidiva en la colitis ulcerosa inactiva (si bien el tamaño muestral no permitió concluir que ambas terapias fueran equivalentes)<sup>53</sup>. Finalmente, en un estudio piloto no controlado, la administración de 15 g/día de fructo-oligosacáridos durante tres semanas redujo significativamente el índice de actividad clínica de una serie corta de pacientes (n = 10) con enfermedad de Crohn íleo-cólica activa<sup>54</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *Br Med J* 1999; 318: 999-1003.
2. Roller M, Rechkemmer G, Watzl B. Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* modulates intestinal immune functions in rats. *J Nutr* 2004; 134: 153-156.
3. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun* 2004; 72: 3299-3309.
4. Hart AL, Lammers K, Brigidi P et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53: 1602-1609.
5. Smits HH, Engering A, Van der Kleij D et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells *in vitro* by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1260-1267.
6. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-1412.
7. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209.



8. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309.
9. Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114.
10. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-515.
11. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATM. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639.
12. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623.
13. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2002; 22: 56-63.
14. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141.
15. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 126-131.
16. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002; 51: 405-409.
17. Marteau P, Lémann M, Seksik P et al. Ineffectiveness of the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* La1 in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease - A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2006; 55: 842-847.
18. Van Gossum A, Dewit O, Louis E et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 135-142.
19. Campieri M, Rizzello F, Venturi A et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled study vs mesalamine. *Gastroenterology* 2000; 118 (Supl. 2): A781 (abstract).
20. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M et al. A placebo controlled trial of metronidazole for recurrence prevention of Crohn's disease after resection of the terminal ileum. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617-1621.
21. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-861.
22. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 1-4.
23. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-839.
24. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464.
25. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004826.
26. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel J-F. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1-4.
27. Seksik P, Rogottier-Gois L, Gramet G et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003; 52: 237-242.
28. Swidsinsky A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54.
29. Seksik P, Lepage P, Cochetière M-F et al. Search for localized dysbiosis in Crohn's disease ulcerations by temporal temperature gradient gel electrophoresis of 16S rRNA. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4654-4658.
30. Swidsinsky A, Weber J, Loening-Bauke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3380-3389.
31. Martínez-Medina M, Aldeguer X, González-Huix F, Acero D, García-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1136-1145.
32. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 412-421.



33. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepelhi S, Krause DO. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 669-675.
34. Müller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1297-1307.
35. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol* 2004; 268: 491-502.
36. Wehkamp J, Schmid M, Stange EF. Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 370-378.
37. Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K, Stange EF. Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 460-465.
38. O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D et al. Expression and regulation of the human b-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 1999; 163: 6718-6724.
39. Cunliffe RN, Rose FR, Keyte J, Abberley L, Chan WC, Mahida YR. Human defensin 5 is stored in precursor form in normal Paneth cells and is expressed by some villous epithelial cells and by metaplastic Paneth cells in the colon in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 176-185.
40. Bevins CL. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract V. Paneth cell defensins in intestinal host defense. *Am J Physiol* 2005; 289: G173-G176.
41. Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR et al. Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 745-752.
42. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. Inducible and constitutive defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 215-223.
43. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal a-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658-1664.
44. Ogura Y, Lala S, Xin W et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003; 52: 1591-1597.
45. Van Heel DA, Ghosh S, Hunt KA et al. Synergy between TLR9 and NOD2 innate immune responses is lost in genetic Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 1553-1557.
46. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 987-992.
47. Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K et al. NF- $\kappa$ B- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun* 2004; 72: 5750-5758.
48. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-249.
49. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771-774.
50. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx FM, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-267.
51. Prantera C. Probiotics for Crohn's disease: what have we learned? *Gut* 2006; 55: 757-759.
52. Welters CFM, Heineman E, Thunnissen FBJM, van den Bogaard AEJM, Soeters PB, Baeten CGMI. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621-627.
53. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Gomollón F et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* (dietary fibre) as compared to mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-433.
54. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 348-355.

[ r e v i s i ó n ]

## Diarrea. Significado y control en nutrición artificial

J. C. Montejo González y M. Catalán González

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid.

### Palabras clave

nutrición enteral,  
diarrea, fibra dietética,  
prebióticos,  
probióticos,  
*Clostridium difficile*

### >> RESUMEN

La presencia de diarrea en pacientes tratados con nutrición enteral va seguida, en muchas ocasiones, de la suspensión inmediata de la dieta. No obstante, el conocimiento de las causas del problema indica que la propia dieta enteral no es la principal causa de esta complicación; otros factores como la patología del paciente, las medicaciones administradas o las complicaciones infecciosas pueden ser los principales responsables del problema. El diagnóstico correcto de diarrea asociada a la nutrición enteral (DANE) requiere el empleo de parámetros objetivos (frecuencia, consistencia y volumen estimado de las deposicio-

nes). La valoración y el tratamiento protocolizados en los pacientes con diarrea facilitan el manejo de la situación y permiten mantener la nutrición enteral en muchas ocasiones. Junto al tratamiento sintomático y las medidas de soporte, el aporte de prebióticos y probióticos parece jugar un importante papel en la prevención y el tratamiento de la DANE.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 40-51

### Key words

enteral nutrition,  
diarrhea, dietary fiber,  
prebiotics, probiotics,  
*Clostridium difficile*

### >> ABSTRACT

The presence of diarrhea in patients treated with enteral nutrition is very often followed by immediate discontinuation of the diet. However, the knowledge on the causes of the problem indicates that enteral diet itself is not the main cause of this complication; other factors such as the patient's pathology, the medications being used, or infectious complications may be the main responsible factors of the problem. The correct diagnosis of enteral nutrition-associated

diarrhea (ENAD) requires the use of objective parameters (frequency, consistence and estimated volume of the feces). Protocolled assessment and management of patients with diarrhea simplify the management of the situation and frequently allows maintaining enteral nutrition. Together with symptomatic therapy and support measures, the intake of prebiotics and probiotics seems to play an important role in the prevention and treatment of ENAD.

*Nutr Clin Med* 2009; III (1): 40-51

### Correspondencia

Juan Carlos Montejo González. Medicina Intensiva. Unidad Polivalente. 2ª Planta. Hospital Universitario "12 de Octubre". Glorieta de Málaga, s/n. 28041 Madrid. E-mail: [jmontejo.hdoc@salud.madrid.org](mailto:jmontejo.hdoc@salud.madrid.org)

La diarrea que ocurre como complicación de la nutrición enteral (NE) presenta unas características propias que son motivo de controversia. Como regla general, debe decirse que las causas de la diarrea son múltiples y que en ella intervienen habitualmente varios factores de forma conjunta. La utilización del término “diarrea asociada a la nutrición enteral” (DANE) para referirnos a este problema responde a los conocimientos actuales sobre el tema dado que, en la mayoría de los casos, la diarrea no está “producida por” la nutrición enteral sino “asociada con” la misma.

## >> DEFINICIÓN DE DIARREA EN NUTRICIÓN ENTERAL

La falta de utilización de criterios homogéneos para la definición y el diagnóstico de DANE limita de forma importante el conocimiento de su incidencia real y condiciona la comparación de los resultados publicados en la literatura<sup>1-3</sup>.

Tres tipos diferentes de definición de DANE han sido utilizados: 1) Definiciones clásicas o subjetivas, 2) definiciones “fisiológicas” y 3) definiciones “objetivas”.

### Definiciones clásicas o subjetivas de DANE

Podríamos considerar de este modo a los criterios que definen la DANE como la “diarrea comunicada por el propio paciente” o la que “supone la adopción de medidas encaminadas a su tratamiento”<sup>4,5</sup>. El principal problema ligado al diagnóstico “subjetivo” de DANE es el de su inespecificidad, que no permite la comparación de resultados entre grupos de trabajo.

### Definiciones fisiológicas de DANE

Están basadas en la fisiología normal del manejo de líquidos por el tubo digestivo. En los tramos altos del intestino delgado ingresa diariamente un volumen de 7.000-9.000 ml procedentes de la ingesta y las secreciones digestivas, pero los mecanismos de absorción hacen que el volumen que traspasa la válvula íleo-cecal se limite a 1.500-2.000 ml/día. La intervención posterior de la mucosa del colon hace que el volumen final de

líquidos eliminado por las deposiciones sea de 150-200 ml/día en condiciones normales. El aumento del volumen de la deposición por encima de esta cifra debería ser considerado como diarrea según algunos autores<sup>6</sup>.

### Definiciones objetivas de DANE

Algunas de las características de las deposiciones, como el volumen, la consistencia y la frecuencia de las mismas, son utilizadas por la mayoría de los autores como criterios objetivos para el diagnóstico de la DANE. No obstante, la valoración de los criterios es igualmente heterogénea, tanto en el criterio empleado como en el “punto de corte” para definir DANE, como se indica en la tabla I. En un intento de unificar criterios se desarrollaron algunos esquemas de “puntuación de diarrea”, como los propuestos por Hart y Dobb<sup>7</sup> o por Frankenfield y Beyer<sup>8</sup>, que no han recibido gran aceptación en la práctica clínica. Otra herramienta para intentar avanzar en la unificación de criterios para la definición objetiva de diarrea ha sido propuesta recientemente<sup>9</sup>.

A pesar de la ausencia de consenso en la aplicación de sus parámetros, la utilización de criterios objetivos sería la más adecuada debido a su reproducibilidad y al hecho de que ello permitiría la comparación de resultados entre grupos. No obstante, dado que no existe unanimidad acerca de la combinación de criterios objetivos necesaria para el diagnóstico de DANE, no es posible, por el momento, disponer de una “definición patrón”.

Después de varios años de confusión sobre el tema, con profusión de definiciones distintas para la diarrea que presentan los pacientes tratados con NE, la mayoría de los autores están de acuerdo actualmente en que esta complicación requiere ser definida de manera objetiva, mediante parámetros claramente identificables en el terreno clínico. Según la definición propuesta en el estudio COMGINE<sup>10</sup>, se considera que el paciente presenta diarrea si el número de deposiciones es igual o superior a cinco en un periodo de 24 horas o si el paciente presenta dos deposiciones de un volumen estimado superior a 1.000 ml/deposición en el mismo periodo. Esta definición ha sido aceptada en nuestro entorno, al menos en las Unidades Cuidados Intensivos, y permite una valoración adecuada de la magnitud del problema, por lo que puede ser recomendada.

**TABLA I. CRITERIOS DESCRITOS EN LA LITERATURA PARA LA DEFINICIÓN OBJETIVA DE DIARREA ASOCIADA A LA NUTRICIÓN ENTERAL (DANE)**

Características de la deposición que definen DANE	"Puntos de corte" para la definición de DANE
Frecuencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 en 24 horas.</li> <li>• más de 3 en 24 horas.</li> <li>• más de 4 en 24 horas.</li> <li>• más de 5 en 24 horas.</li> </ul>
Frecuencia y consistencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 líquida en 24 horas.</li> <li>• 2 líquidas en 24 horas.</li> <li>• 3 líquidas en 24 horas.</li> <li>• 4 líquidas en 24 horas.</li> <li>• "varias" líquidas en 24 horas.</li> </ul>
Frecuencia, consistencia y volumen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntuación de diarrea mayor de 12.</li> <li>• 2 líquidas, de volumen superior a 1.000 ml en 24 horas.</li> </ul>
Frecuencia, consistencia y peso estimado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 3, semisólidas, y peso mayor de 300 g/día.</li> </ul>
Peso estimado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 300 g/día (durante 2 días).</li> </ul>
Peso estimado y consistencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 200 g, líquidas, en 24 horas.</li> </ul>
Volumen estimado y consistencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 500 ml/día, blanda o líquida, (durante 2 días)</li> </ul>

## >> FRECUENCIA DE LA DIARREA ASOCIADA A NUTRICIÓN ENTERAL

Como expresión de la confusión existente acerca de este tema puede señalarse que el rango en el que oscila la frecuencia de DANE comunicada en la literatura en los últimos 25 años se encuentra entre 0%<sup>11</sup> y el 100%<sup>12</sup> de los pacientes que reciben nutrición enteral (tabla II). Como se deduce fácilmente, ello no significa otra cosa que el desconocimiento de su verdadera incidencia.

En el origen de la confusión sobre este tema pueden analizarse algunos factores que, de manera aislada o conjuntamente, dificultan el conocimiento de la frecuencia real de DANE.

Como ya se han indicado, los criterios empleados para la definición de DANE presentan una amplia variación. Esta variación modifica la incidencia de diarrea en el sentido de que los autores que utilizan definiciones más estrictas refieren una menor frecuencia de diarrea en sus pacientes

**TABLA II. FRECUENCIA DE DANE EN ALGUNAS SERIES PUBLICADAS**

Autor (ref.)	Año	Casos	Medio	Criterio	DANE (% pacientes)
Jones <sup>5</sup>	1983	21	NO UCI	Subjetivo	23,5
Keohane <sup>4</sup>	1984	118	NO UCI	Subjetivo	13,5
Frankenfield <sup>8</sup>	1989	9	UCI	Objetivo	55
Guenther <sup>53</sup>	1990	100	MIXTO	Objetivo	30
Montejo <sup>10</sup>	1999	400	UCI	Objetivo	15
Pancorbo <sup>14</sup>	2001	64	No UCI	Objetivo	33
Whelan <sup>13</sup>	2006	28	No UCI	Objetivo	39
Trabal <sup>43</sup>	2008	161	No UCI	Objetivo	41

en comparación con los que definen la diarrea de una forma más amplia.

La referencia de los resultados es otro factor importante; la frecuencia de diarrea expresada como “porcentaje de pacientes con diarrea” puede oscilar entre el 20,7% y el 72,4%. Por el contrario, cuando la frecuencia de diarrea es comunicada como “porcentaje de días con diarrea” (días con diarrea/días totales de nutrición enteral) los datos reflejan cifras comprendidas entre el 1,7% y el 25,6%.

La patología de los pacientes modifica de manera importante la frecuencia de DANE. Los pacientes ingresados en UCI presentan la mayor frecuencia de DANE, en tanto que los hospitalizados fuera de UCI presentan una incidencia menor. El nivel de gravedad y los requerimientos terapéuticos pueden estar en la clave de estas diferencias<sup>13,14</sup>.

La tolerancia del paciente o del personal sanitario ante la presencia de diarrea se encuentra también contemplada en la literatura. En este sentido cabe señalar que la definición de diarrea es diferente en función del grupo de profesionales sanitarios que está implicado en la atención al paciente<sup>15</sup>. Ello sugiere la dificultad para el empleo de definiciones “estrictas” de DANE en la práctica clínica si no se cuenta con la colaboración del personal encargado de la higiene de los pacientes.

La experiencia del grupo en el tema de la NE modifica también los resultados; la frecuencia de DANE es menor si el seguimiento del soporte nutricional se lleva a cabo por un “equipo de soporte nutricional”<sup>12</sup>.

La pseudodiarrea es un problema adicional que incide especialmente en los pacientes críticos. En ellos, los mecanismos de defensa ante la agresión modifican de manera importante las funciones intestinales. Es frecuente que los pacientes críticos presenten ausencia de deposición, a pesar de tolerar correctamente la NE, durante la primera semana de su ingreso para realizar posteriormente una serie de deposiciones “patológicas” en ritmo y consistencia durante un periodo de 12-24 horas, antes de recuperar un ritmo intestinal aceptable de forma espontánea. Si esta situación es diagnosticada como DANE, la incidencia de la misma se verá incrementada inadecuadamente.

## >> CAUSAS DE DIARREA EN NUTRICIÓN ENTERAL

La diarrea se presenta cuando los mecanismos de reabsorción hídrica que tienen lugar en el colon son insuficientes para manejar el volumen de líquidos procedente del intestino delgado, o cuando la secreción intestinal supera a su capacidad de reabsorción hídrica. Cualquiera de los mecanismos destinados al mantenimiento del equilibrio hídrico transluminal en los diferentes tramos del tubo digestivo puede verse alterado durante la nutrición enteral originando, de este modo, el desarrollo de diarrea. No obstante, al contrario de lo que ocurre en los pacientes que no reciben NE, en los que la causa de una diarrea aguda suele ser identificada con frecuencia, en los pacientes tratados con esta técnica de soporte nutricional la diarrea suele ser multifactorial y sólo en limitadas ocasiones puede incriminarse a un único factor en el origen de la misma<sup>16,17</sup>.

Desde un punto de vista académico la diarrea puede ser clasificada en cuatro grupos: diarrea osmótica, secretora, exudativa y por tránsito acelerado<sup>18</sup>. No obstante, desde un punto de vista práctico es de mayor utilidad la valoración de los diferentes agentes etiológicos que han sido relacionados con la DANE. En este sentido, la etiología de la diarrea que presentan los pacientes tratados con nutrición enteral puede dividirse en cinco grandes apartados (tabla III).

### Papel de la dieta enteral en la DANE

La opinión de que la dieta enteral es el único factor responsable de la diarrea se encuentra aún muy extendida, a pesar de que el mayor conocimiento de la DANE lleva a la conclusión de que la propia dieta no es el principal causante de la diarrea y que deben ser considerados otros factores. En un estudio dirigido a investigar las causas de diarrea, el papel de la propia dieta enteral pudo ser identificado en menos del 20% de los episodios<sup>19</sup>.

Se han referido diferentes mecanismos a través de los cuales la dieta enteral podría ser causa de diarrea; como puede comprobarse a continuación, algunos de ellos son más bien resultado de “tradición médica” que de estudios controlados.



**TABLA III. ETIOLOGÍA DE LA DIARREA ASOCIADA A NUTRICIÓN ENTERAL (DANE)**

1. Factores relacionados con la dieta.
2. Factores relacionados con la técnica de administración.
3. Causas infecciosas.
4. Fármacos administrados al paciente.
5. Patología subyacente.

**Hiperosmolaridad de la dieta.** La elevada carga osmolar de una dieta enteral puede incrementar la secreción hídrica intestinal con el fin de conseguir un estado “normoosmolar” en la luz del tubo digestivo. Si la reabsorción intestinal no es capaz de compensar esta “ganancia hídrica intraluminal”, el resultado sería el desarrollo de diarrea. No obstante, esta teoría no ha sido confirmada en estudios clínicos. Por el contrario, en la literatura pueden encontrarse evidencias en contra, como son la similar incidencia de diarrea encontrada al comparar una dieta hiperosmolar con otra normoosmolar, la falta de incremento en la incidencia de diarrea en ensayos clínicos con dietas hiperosmolares o la ausencia de incremento en la actividad motora del tubo digestivo en estudios experimentales con dietas de elevada osmolaridad<sup>20,21</sup>. A pesar de ello, la osmolaridad de la dieta sigue considerándose un factor de primer orden en el desarrollo de DANE.

Aunque la carga osmolar pudiera tener importancia a la hora de considerar la administración transpilórica de la dieta enteral, en los casos de administración intragástrica de la dieta el factor de la osmolaridad no debería ser considerado como inductor de diarrea.

**Contenido en lactosa de las dietas.** La mayoría de las dietas enterales comercializadas están exentas de lactosa o contienen mínimas cantidades de la misma, adaptándose, de este modo, a las “tendencias del mercado” que, en principio, rechazaría una dieta con lactosa intentando evitar la presencia de DANE. Aunque es cierto que existe una relación directa entre el aporte de lactosa en la dieta enteral y el desarrollo de diarrea osmótica en los pacientes que presentan déficit de disacaridasas, no lo es menos que el déficit primario de lactasa intestinal tiene unas características de incidencia y distribución racial, reguladas genéticamente<sup>22</sup> que hacen poco probable su presencia en los adultos de nuestro medio. No obs-

tante, ciertas patologías (desnutrición avanzada, gastroenteritis, intestino corto, cirugía digestiva) condicionan una deficiencia secundaria o relativa de lactasa y pueden ser, con mayor frecuencia, causa de diarrea en caso de aporte de lactosa.

**Contenido en grasa y vitamina A de las dietas enterales.** El elevado contenido en grasa pudiera ser un factor desencadenante de diarrea en pacientes con insuficiencia pancreática u otro tipo de patologías condicionantes de esteatorrea. En pacientes sin criterios de malabsorción de las grasas, se ha referido un incremento en la frecuencia de DANE en pacientes que recibieron dietas con contenido en grasa superior al 20% del valor calórico<sup>23</sup>. Una probable malabsorción “subclínica” de las grasas o la alteración del intercambio hidroelectrolítico intestinal mediado por péptidos intestinales son los mecanismos propuestos para la diarrea inducida por el “exceso de grasas”. No obstante, otros autores han referido la buena tolerancia al aporte de dietas con alto contenido en grasa (superior al 70%)<sup>24</sup>.

**Contenido en vitamina A de las dietas enterales.** Un aporte de vitamina A inferior a 10.000 U.I / día ha sido también relacionado con una mayor frecuencia de diarrea en la NE<sup>23</sup>. Este aporte “insuficiente” de Vitamina A pudiera ser origen de alteraciones morfológicas o funcionales en el epitelio intestinal, similares a las que presentan poblaciones con desnutrición y avitaminosis graves pero, probablemente, no aplicables a la mayoría de los pacientes que reciben NE.

**Contenido en sodio de la dieta.** Trabajos experimentales del grupo de SILK<sup>25</sup> demostraron un incremento en la secreción de Na y agua por el yeyuno tras la infusión de soluciones con contenido de Na menor de 90 mEq/l. Por el contrario, valores superiores se acompañaban de absorción hídrica. Aunque este aspecto no ha sido constatado por otros autores, cabe pensar que el aporte de dietas enterales hiposódicas podría ser un factor a considerar en el desarrollo de diarrea.

#### **Diarrea relacionada con la técnica de administración de la nutrición enteral**

La diarrea puede prevenirse si la administración de la NE se lleva a cabo siguiendo las pautas adecuadas durante el proceso de manipulación de la dieta y su administración al paciente<sup>26</sup>.

El *régimen de administración de la dieta* está relacionado con la incidencia de diarrea, especialmente en pacientes críticos. La administración en régimen continuo, durante 24 horas, se acompaña de menor frecuencia de diarrea en comparación con el aporte intermitente de la dieta<sup>27,28</sup>. Este resultado puede estar en relación con las diferencias apreciadas entre ambos métodos en el patrón de motilidad intestinal, así como en la “carga de nutrientes” a la que es sometido el tubo digestivo.

La *velocidad de infusión de la dieta*, especialmente en casos de NE por vía yeyunal, puede sobrepasar la capacidad absorptiva de nutrientes en el tubo digestivo y dar lugar a diarrea. Estudios en voluntarios sanos han demostrado que el límite superior para la tolerancia a la infusión intraduodenal continua de una dieta isotónica se encuentra entre 198-340 mL/h<sup>29</sup>. No obstante, aunque la reserva funcional para la absorción de nutrientes es muy elevada en condiciones normales, ello no sería aplicable en condiciones patológicas.

La utilización de *bombas de nutrición enteral*, al permitir un aporte fiable y homogéneo de la dieta enteral, puede disminuir la incidencia de complicaciones gastrointestinales y facilitar el manejo de los episodios de DANE de difícil control<sup>30</sup>.

La *temperatura de administración de la dieta* es un factor controvertido. La infusión intragástrica de dietas a “baja temperatura” es uno de los factores que enlentecen el vaciamiento gástrico en condiciones normales, por lo que parece improbable que la temperatura de administración de la dieta tenga efectos clínicos significativos. En algunos estudios se concluye que la probabilidad de diarrea es mayor si la temperatura de la dieta en el momento de la infusión se encuentra entre 9-11°C<sup>31</sup>. Por el contrario, otros resultados indican que tanto el calentamiento de la dieta a temperatura corporal previo a su infusión al paciente como la administración directa a temperatura de conservación (5°C) producen mínimos cambios en la temperatura intragástrica<sup>32</sup>. No obstante, el aporte de dietas “muy frías” sigue considerándose como uno de los factores predisponentes para la DANE.

La DANE puede ser consecuencia de una *alteración en la motilidad del colon* inducida de manera refleja por la administración intragástrica

de la dieta<sup>33</sup>. El cambio de la vía de administración (NE por vía yeyunal) podría ser, en estos casos, una medida eficaz para el control de la DANE.

### Causas infecciosas de diarrea en nutrición enteral

Las infecciones gastrointestinales son la principal causa de diarrea aguda en la comunidad. No obstante, la patología infecciosa es rara vez el origen de la diarrea en pacientes hospitalizados<sup>34</sup> incluyendo a los que reciben nutrición enteral. Las complicaciones infecciosas asociadas con diarrea pueden ser debidas a contaminación de la dieta enteral o a modificaciones de la flora intestinal.

La contaminación de la dieta se encuentra en estrecha relación con la manipulación de la misma, si bien el hecho de que la identificación de dietas contaminadas lleve asociada mayor incidencia de diarrea es discutido y parece limitarse a grupos de riesgo<sup>35</sup>. Según otros autores, la contaminación de la dieta puede jugar un papel de mayor relevancia que otros factores en la presencia de DANE<sup>36</sup>. Los “sistemas cerrados” para la administración de la NE son eficaces en la prevención de la DANE de origen infeccioso<sup>37</sup>.

La sonda de nutrición enteral puede comportarse como “reservorio de gérmenes” dando lugar a diarrea de origen infeccioso en pacientes con NE<sup>38</sup>.

La alteración de la flora gastrointestinal normal es un hecho común en los pacientes con patología crítica, reposo intestinal prolongado o tratados con antibióticos. El sobrecrecimiento de gérmenes enterotóxicos es frecuente en estas circunstancias y produce diarrea con mayor frecuencia que la infección intestinal por gérmenes exógenos. La infección por *Cl. Difficile* es la principal causa de diarrea de origen infeccioso en pacientes hospitalizados, pudiendo ser responsable de diarrea en un elevado porcentaje de casos de DANE<sup>39,40</sup>.

### Relación de la diarrea con la medicación administrada a los pacientes

Más del 50% de los casos de DANE pueden estar relacionados con los fármacos que recibe el

**TABLA IV. FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR DIARREA EN PACIENTES CON NE**

1. Antibióticos
2. Agentes hiperosmolares
  - Jarabes/soluciones con sorbitol
  - Antiácidos
3. Laxantes
4. Agentes procinéticos
  - Metoclopramida
  - Cisaprida
5. Antiarrítmicos
  - Quinidina
6. Agentes Inotropos
  - Digoxina
  - Drogas vasoactivas (simpaticomiméticos)
7. Antihipertensivos
8. Drogas citotóxicas/inmunosupresores
9. Antiinflamatorios no esteroideos
10. Broncodilatadores
11. Antagonistas- $H_2$

paciente. La diarrea puede producirse a través de diferentes mecanismos como la modificación de la flora gastro-intestinal o la alteración en la motilidad digestiva, la absorción de nutrientes o el intercambio hídrico transluminal. Aunque son muchos los fármacos que pueden estar relacionados con diarrea en pacientes con NE (tabla III), tres grupos merecen, por su importancia, una consideración especial: los antibióticos, los preparados en forma de jarabe y los fármacos procinéticos.

Es bien conocido que, por efecto tóxico directo sobre la mucosa digestiva o a través de la alteración de la flora intestinal, los antibióticos pueden inducir cambios en la estructura y en la función del tubo digestivo y producir diarrea<sup>41,42</sup>. De acuerdo con la experiencia de algunos autores, el único factor significativo asociado con la aparición de diarrea en pacientes con NE es el consumo de antibióticos, especialmente en caso de que los pacientes recibiesen conjuntamente dos o más antibióticos<sup>43</sup>.

La administración de medicación en forma de jarabe puede ser responsable de casi el 50% de los episodios de DANE según algunos autores<sup>44</sup>; ello se debe al aporte obligado de sorbitol que contienen estos preparados. La importancia de este factor puede constatarse al comprobar el descenso en la frecuencia de DANE en una población de pacientes tras la retirada del aporte de preparados en forma de jarabe<sup>45</sup>.

Los fármacos procinéticos son frecuentemente empleados en el curso de la NE para el tratamiento de las alteraciones en el vaciamiento gástrico que tienen lugar especialmente en pacientes críticos tratados con NE por vía gástrica y que obedecen a la conjunción de factores que disminuyen el vaciamiento gástrico. Los pacientes tratados con procinéticos pueden desarrollar DANE con una elevada frecuencia<sup>46</sup>. La suspensión del tratamiento procinético y la limitación de su empleo a los casos de intolerancia gástrica a la dieta (evitando su utilización profiláctica) son medidas que deben ser consideradas en todos los pacientes con DANE.

#### Patología subyacente como causa de diarrea en nutrición enteral

Las propias características de los pacientes que reciben nutrición enteral serían suficientes para explicar, en un gran número de casos, la presencia de diarrea. Estos pacientes pueden presentar alteraciones patológicas en las que la diarrea es frecuente incluso en ausencia de nutrición enteral (tabla V).

Entre los factores citados, el papel de la *hipoalbuminemia* es motivo de discusión. Cobb y et al.<sup>47</sup> refirieron la mayor incidencia de diarrea en pacientes hipoalbuminémicos con NE, sugi-

**TABLA V. ALGUNAS PATOLOGÍAS QUE PUEDEN SER LA CAUSA DE LA DIARREA EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL**

1. Isquemia intestinal
2. Hipoperfusión intestinal
  - por situaciones de bajo gasto cardiaco
  - por fármacos vasoactivos
3. Obstrucción intestinal incompleta
4. Impactación fecal
5. Reposo intestinal prolongado
6. Desnutrición severa
7. Hipoalbuminemia
8. Alteraciones de la motilidad intestinal
9. Malabsorción
  - por patología de la mucosa digestiva
  - por alteraciones en la secreción biliar
  - por alteraciones en la secreción pancreática
10. Insuficiencia Respiratoria Aguda
11. Ventilación mecánica
12. Fracaso Multiorgánico.

riendo que la detección de valores de albumina sérica inferiores a 3 mg/dl debería contraindicar el empleo de nutrición enteral. El mecanismo propuesto sería el de la disminución de la presión oncótica plasmática, que originaría un descenso en la absorción intestinal de agua y nutrientes, con el consiguiente desarrollo de diarrea. No obstante, otros autores han encontrado resultados negativos sobre el papel de la hipoalbuminemia en el desarrollo de DANE<sup>48,49</sup>. Aunque la hipoalbuminemia puede ser, al menos, un factor contribuyente en la patogénesis de la DANE, su importancia es cuestionada.

La hipoperfusión intestinal forma parte de la respuesta fisiológica ante la hipotensión. En situaciones de shock prolongado puede originarse lesión isquémica intestinal con afectación preferente del colon distal. El tratamiento con nutrición enteral una vez sobrepasada la fase de shock puede producir diarrea como consecuencia del desarrollo de estas lesiones isquémicas.

Los efectos del reposo intestinal prolongado pueden ser devastadores sobre la mucosa digestiva, cuyos requerimientos nutricionales dependen en gran medida de la presencia intraluminal de nutrientes. Tanto la masa intestinal como la actividad enzimática de la mucosa digestiva disminuyen de forma precoz en caso de ausencia de aporte enteral de nutrientes. Ambos efectos (denutrición de la mucosa y pérdida de su capacidad absorptiva), junto a las alteraciones producidas en la motilidad y secreción intestinal, pueden ser la causa de diarrea tras el reposo intestinal prolongado.

## >> PREVENCIÓN DE LA DIARREA EN NUTRICIÓN ENTERAL

Se han propuesto diversas medidas para prevenir la DANE o contribuir a su tratamiento. Entre ellas, el empleo de prebióticos y probióticos, de manera aislada o en combinación (simbióticos) recibe cada vez mayor atención debido no sólo a sus efectos sobre la DANE sino a la posibilidad de ejercer una acción favorable sobre la evolución de diversos grupos de pacientes<sup>50,51</sup>.

La administración de dietas enriquecidas en *fibra dietética* es uno de los temas que han

recibido mayor atención en este sentido. En la literatura existen resultados que apoyan el empleo de dietas con fibra tanto para disminuir la incidencia de diarrea, como para mejorar el control de los episodios diarreicos<sup>52-54</sup>. La fibra dietética fermentable (soluble) es un sustrato idóneo para la acción de las disacaridas bacterianas en el colon y, a través de este mecanismo, produce un incremento en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, de gran importancia en el mantenimiento de la estructura y la función de las células del colon. Este efecto trófico de la fibra sobre la mucosa digestiva justificaría, por tanto, su empleo en la prevención de la DANE. Los resultados presentes en la literatura apoyan esta recomendación; en tres metaanálisis dirigidos a valorar el efecto preventivo de la fibra dietética sobre la DANE se apreciaba un efecto significativo de la fibra en la reducción de la frecuencia de diarrea en pacientes hospitalizados tratados con nutrición enteral<sup>55-57</sup>.

El empleo de probióticos (*saccharomyces boulardii*, *bifidobacterias* o *lactobacillus*) también ha sido recomendado en la prevención y el tratamiento de la DANE en base a los buenos resultados obtenidos en algunas series<sup>58-60</sup>. El mecanismo de acción de los diferentes tipos de probióticos y su eficacia en la prevención de la diarrea son motivo de investigación en la actualidad.

El concepto de “econutrición”<sup>61</sup>, que hace referencia al empleo de probióticos y prebióticos (simbióticos) en la dieta enteral con el objetivo de recuperar el equilibrio ecológico intestinal, pudiera ser de interés también en la prevención de la DANE. Se han diseñado algunas dietas basadas en este concepto aunque todavía son necesarios estudios concluyentes sobre su aplicabilidad clínica<sup>62</sup>.

## >> VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIARREA EN NUTRICIÓN ENTERAL

Tanto el esquema diagnóstico como el plan terapéutico de los pacientes que presentan DANE deben estar protocolizados con vistas a conseguir un manejo más eficaz de esta complicación, al tiempo que se realizan las medidas oportunas para adecuar el tipo de soporte nutricional a la presencia de DANE<sup>10,63,64</sup>.

El primer paso debería ser el del propio diagnóstico de DANE. Según ha sido reseñado anteriormente, la definición actual de diarrea en pacientes que reciben nutrición enteral depende fundamentalmente de los criterios utilizados por cada grupo de trabajo, por lo que no puede describirse un “patrón definitorio” concreto. Aunque es evidente que la presencia de una única deposición de características patológicas no debe ser etiquetada de diarrea, el límite “tolerable” tanto en el número como en las características de las deposiciones debe ser establecido por cada grupo, de acuerdo con sus propias características (ubicación y patología predominante en los pacientes, experiencia en el seguimiento de pacientes con NE, motivación del personal sanitario y auxiliar, etc...).

El segundo problema a considerar es la valoración de las causas de diarrea en cada caso particular. En este sentido deben seguirse una serie de pasos:

- 1) Valoración de la situación del paciente para descartar modificaciones en su proceso patológico capaces de producir diarrea (tabla V).
- 2) Investigación de causas infecciosas mediante historia clínica y coprocultivo. Debe tenerse presente que la infección por *Cl. Difficile* puede ser una causa frecuente de diarrea en pacientes hospitalizados tratados con antibióticos. El metronidazol es un tratamiento eficaz en los casos de diarrea causada por *Cl. Difficile*, si bien no está exento de fracasos terapéuticos que requieren la utilización de otros fármacos como la vancomicina o la teicoplanina<sup>65,66</sup>.
- 3) Revisión de los fármacos administrados al paciente (tabla IV). La identificación de medicaciones causantes de diarrea puede realizarse con facilidad en algunos casos. La determinación del “gradiente osmolar de la deposición” ha sido propuesta por algunos autores<sup>19</sup> con el fin de identificar las diarreas producidas por agentes osmóticos. La suspensión, si es posible, de medicaciones inductoras de diarrea es una medida eficaz en el control de muchos episodios de DANE.
- 4) Valoración de problemas en la administración de la dieta enteral. Deberá comprobarse que la aplicación de la nutrición enteral se realiza según el protocolo prescrito, especialmente

el ritmo de infusión de la dieta. El aporte inadvertido de cantidades de dieta superiores a las programadas puede sobrepasar la capacidad absorbente y desencadenar diarrea, con mayor probabilidad si la dieta es administrada de forma transpilórica. Dado que la capacidad de manejo intestinal de la dieta está estrechamente relacionada con la patología del paciente, cantidades de dieta consideradas normales en la mayoría de los pacientes pueden ser excesivas en otros, según la patología predominante o los cambios evolutivos.

- 5) El considerar a la propia dieta enteral como responsable de la diarrea debería ser un diagnóstico de exclusión y aceptarse sólo en caso de ausencia de otros factores conocidos que produzcan diarrea. No obstante, antes de proceder a la suspensión completa de la NE es aconsejable ver el efecto de pasos intermedios como el cambio de dieta (por una dieta con fibra, si el paciente no la estaba recibiendo) o la disminución del ritmo de infusión, todo ello encaminado a intentar mejorar las relaciones “dieta-paciente” que deberían ser consideradas el punto clave en la etiología de la DANE.

Tras la exclusión de las causas “identificables” de diarrea, el tratamiento debe ser sintomático. Los fármacos antidiarreicos pueden ser utilizados en los casos de diarrea de origen desconocido o con el fin de disminuir la intensidad del episodio diarreico en términos generales<sup>67</sup>. No existe contraindicación para su empleo siempre y cuando se haya descartado previamente la presencia de patología grave (obstrucción, isquemia, infección...) en el sistema intestinal.

Como ya se ha indicado, el empleo de fibra dietética soluble puede ser una medida beneficiosa para los pacientes con DANE debido a los efectos de esta fibra fermentable sobre la fisiología intestinal. El efecto positivo de la inclusión de fibra dietética en el tratamiento de la DANE ha sido descrito en diferentes ocasiones<sup>68</sup>.

Mantener al paciente en buenas condiciones higiénicas, sin alteraciones hidro-electrolíticas y con el aporte adecuado de sus requerimientos nutricionales (para lo que deberá recurrirse a la nutrición parenteral en algunas ocasiones) deben ser los objetivos del tratamiento de soporte de los pacientes que presentan DANE.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmaro D, Guenter PA, Gregg R. Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients- What a mess! *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 753-759.
2. Pons M, Aguas M, De La Concepción N, Torres M. Diarrea y Nutrición Enteral. *Nutr Hosp* 1992; 7: 45-51.
3. Lebak KH, Bliss DZ, Savik K, Patten-Marsh KM. What's new on defining diarrhea in tube-feeding studies? *Clin Nurs Res* 2003; 12: 174-204.
4. Keohane PP, Attrill H, Love M et al. Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *Br Med J* 1984; 288: 678-681.
5. Jones BJM, Lees R, Andrews J, Frost P, Silk DBA. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function. *Gut* 1983; 24: 78-84.
6. Silk DBA, Payne-James JJ. Complications of enteral nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds.). *Enteral and tube feeding*. 2<sup>nd</sup> edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, pp. 510-531.
7. Hart GK, Dobb GJ. The effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 465-468.
8. Frankenfield DC, Beyer PL. Soy-polysaccharide fiber: effect on diarrhea in tube-fed, head-injured patients. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 533-538.
9. Whelan K, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Covert assessment of concurrent and construct validity of a chart to characterize fecal output and diarrhea in patients receiving enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 160-8.
10. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27: 1447-53.
11. Pesola GR, Hogg JE, Yonios T, McConnell RE, Carlon GC. Isotonic nasogastric tube feedings: Do they cause diarrhea? *Crit Care Med* 1989; 17: 1151-1155.
12. Powers DA, Brown RD, Cowan GSM, Luther RW, Sutherland DA, Dresler PG: Nutritional support: Team vs noteam management of enteral nutritional support in a veterans administration medical center teaching hospital. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 635-638.
13. Whelan K, Hill L, Preedy VR, Judd PA, Taylor MA. Formula delivery in patients receiving enteral tube feeding on general hospital wards: the impact of nasogastric extubation and diarrhea. *Nutrition* 2006; 22: 1025-31.
14. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Ramírez-Pérez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs* 2001; 10: 482-90.
15. Whelan K, Judd PA, Taylor MA. Defining and reporting diarrhea during enteral tube feeding: do health professionals agree? *J Hum Nutr Diet* 2003; 16: 21-6.
16. Bowling TE. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Enteral-feeding-related diarrhoea: proposed causes and possible solutions. *Proc Nutr Soc* 1995; 54: 579-90.
17. Thorson MA, Bliss DZ, Savik K. Re-examination of risk factors for non-Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalized patients. *J Adv Nurs* 2008; 62: 354-64.
18. Wiesen P, Van Gossum AV, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 149-154.
19. Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990; 88: 91-93.
20. Gottschlich MM, Warden GD, Michel MA, et al. Diarrhea in tube-fed burn patients: Incidence, etiology, nutritional impact and prevention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 338-345.
21. Brodin RE, Reddell MT, Cody RP. Comparison of isosmolar vs hyperosmolar enteral diets in experimental ileus. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 465-470.
22. Escher JC. Molecular basis of lactase levels in adult humans. *J Clin Invest* 1992; 89: 480-485.
23. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 225-236.
24. Simko V, Michael S. Absorptive capacity for dietary fat in elderly patients with debilitating disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 557-560.
25. Spiller RC, Jones BJM, Silk DBA. Jejunal water and electrolyte absorption from two proprietary enteral feeds in man: importance of sodium content. *Gut* 1987; 28: 681-687.
26. Luft VC, Beghetto MG, de Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition* 2008; 24: 528-35.

27. Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, Sacks GS. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract* 2002; 17: 118-122.
28. Shimoni Z, Averbuch Y, Shir E et al. The addition of fiber and the use of continuous infusion decrease the incidence of diarrhea in elderly tube-fed patients in medical wards of a general regional hospital: a controlled clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 901-5.
29. Kandil HE, Opper FH, Switzer BR, Heizer WD. Marked resistance of normal subjects to tube-feeding-induced diarrhea: the role of magnesium. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 73-80.
30. Shang E, Geiger N, Sturm W, Post S. Pump-assisted versus gravity-controlled enteral nutrition in long-term percutaneous endoscopic gastrostomy patients: a prospective controlled trial. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2003; 27: 216-219.
31. Kagawa-busby KS, Heitkemper MM, Hansen BC, Hanson RL, Vanderburg VV: Effects of diet temperature on tolerance of enteral feedings. *Nurs Res* 1980; 29: 276-280.
32. Hanson RL. A study to determine the differences in effects of administering cold and warmed tube feedings. *Commun Nurs Res* 1974; 6: 136-140.
33. Bowling TE, Silk DBA. Colonic responses to enteral feeding. *Gut* 1998; 42: 147-151.
34. Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *JAMA* 1990; 263: 979-982.
35. Mickschl DB, Davidson LJ, Flournoy DJ, Parker DE. Contamination of enteral feedings and diarrhea in patients in intensive care units. *Heart Lung* 1990; 19: 362-370.
36. Okuma T, Nakamura M, Totake H, Fukunaga Y. Microbial contamination of enteral feeding formulas and diarrhea. *Nutrition* 2000; 16: 719-722.
37. Storm HM. Closed systems enteral feedings. *Nutr Clin Pract* 2000; 15: 193-197.
38. Bussy V, Marechal F, Nasca S. Microbial contamination of enteral feeding tubes occurring during nutritional treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 552-557.
39. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 9-15.
40. Modena S, Bearely D, Swartz K, Friedenber FK. *Clostridium difficile* among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 685-690.
41. Guenter PA, Settle RG, Perlmutter S, Marino PL, DeSimone GA, Rolandelli RH. Tube feeding-related diarrhea in acutely ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 277-280.
42. Garey KW, Graham G, Gerard L et al. Prevalence of diarrhea at a university hospital and association with modifiable risk factors. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1030-4.
43. Trabal J, Leyes P, Hervàs S, Herrera M, Forga MT. Factors associated with nosocomial diarrhea in patients with enteral tube feeding. *Nutr Hosp* 2008; 23: 500-504.
44. Hill DB, Henderson LM, McClain CJ. Osmotic diarrhea induced by sugar-free theophylline solution in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 332-336.
45. Heimburger DC, Sockwell DG, Geels WJ. Does tube feeding cause diarrhea? *Am J Clin Nutr* 1991; 53: P-19.
46. Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, Chapman MJ, Holloway RH. Risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2008; 34: 169-73.
47. Cobb LM, Cartmill Am, Gilsdorf RB. Early postoperative nutritional support using the serosal tunnel jejunostomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981; 5: 397-401.
48. Patterson ML, Domínguez JM, Lyman B, Cuddy PG, Pemberton B. Enteral feeding in the hypoalbuminemic patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 362-365.
49. Mowatt-Larssen C, Brown RO, Wojtysiak SL, Kudsk KA. Comparison of tolerance and nutritional outcome between a peptide and a standard enteral formula in critically ill, hypoalbuminemic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 20-24.
50. Whelan K. Enteral-tube feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 299-306.
51. Manzanares W, Hardyb G. The role of prebiotics and synbiotics in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 782-789.
52. Shankardass K, Chuchmach S, Chelwick K et al. Bowel function of long-term tube-fed patients consuming formula with and without dietary fiber. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 508-512.

53. Guenter P, Perlemutter S, Settel R, Marino P, Nemir P, Rolandelli R. Fiber supplemented tube feeding and diarrhea in acutely ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 24S.
54. Spapen H, Diltoer M, van Malderen C et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 301-305.
55. del Olmo D, López del Val T, Martínez de Icaya P et al. Fibra en nutrición enteral: revisión sistemática de la literatura. *Nutr Hosp* 2004; 19: 167-74.
56. Yang G, Wu XT, Zhou Y, Wang YL. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3935-3938.
57. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DB. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 120-45.
58. Bleichner G, Blehaut M, Mentec H, Moysse D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intens Care Med* 1997; 23: 517-523.
59. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6165-6169.
60. Jenkins B, Holsten S, Bengmark S, Martindale R. Probiotics: a practical review of their role in specific clinical scenarios. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 262-270.
61. Bengmark S. Ecnutrition and health maintenance. A new concept to prevent GI inflammation, ulceration and sepsis. *Clinical Nutrition* 1996; 15: 1-10.
62. Jain PK, McNaught CE, Anderson AD et al. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 467-475.
63. Preiser JC, Ledoux D. The use of protocols for nutritional support is definitely needed in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32: 2354-2355.
64. Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. *Aust Crit Care* 2007; 20: 7-13.
65. Fernández A, Anand G, FriedenberG F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 414-418.
66. Bricker E, Garg R, Nelson R et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004610.
67. Gadewar S, Fasano A. Current concepts in the evaluation, diagnosis and management of acute infectious diarrhea. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 559-565.
68. Nakao M, Ogura Y, Satake S et al. Usefulness of soluble dietary fiber for the treatment of diarrhea during enteral nutrition in elderly patients. *Nutrition* 2002; 18: 35-39.