

[r e v i s i ó n]

Síndrome de intestino corto. Soporte nutricional

M. C. Cuerda Compés, C. Velasco Gimeno e I. Higuera Pulgar

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

Palabras clave

síndrome de intestino corto, fallo intestinal, nutrición parenteral domiciliaria

>> RESUMEN

El síndrome de intestino corto se define como un cuadro de malabsorción que ocurre tras una resección intestinal masiva, con un intestino delgado remanente inferior a 150-200 cm de longitud en los adultos. Es la causa más frecuente de fallo intestinal tanto en niños como en adultos. La etiología depende de la edad, siendo las causas más frecuentes en los niños las malformaciones congénitas y la enterocolitis necrotizante. En los adultos jóvenes la causa más frecuente es la enfermedad de Crohn, mientras que en los de mayor edad predominan la

isquemia intestinal y la enteritis rádica. El pronóstico de los pacientes dependerá de la longitud y tipo del intestino reseccionado, de la presencia de válvula ileocecal y colon, del tiempo transcurrido desde la resección intestinal y de los niveles de citrulina circulante. Tras la resección tiene lugar la adaptación intestinal que puede prolongarse por un tiempo superior a 2 años, en la que intervienen de forma muy importante los nutrientes intraluminales y la hiperfagia. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento nutricional dependerán del tipo de anastomosis (yeyunostomías, yeyunocólicas, yeyunoileocólicas). En los pacientes con yeyunostomía predomina la tendencia a la deshidratación por pérdidas de agua y electrolitos a través del estoma, por lo que se recomiendan dietas ricas en sodio, así como el empleo de soluciones de rehidratación oral ricas en electrolitos. Los pacientes con yeyuno residual < 100 cm suelen necesitar nutrición parenteral domiciliaria a largo plazo. Por el contrario, los pacientes con colon se benefician de una dieta rica en carbohidratos y pobre en grasas y oxalatos. Estos pacientes pueden requerir nutrición parenteral domiciliaria si el intestino delgado remanente es < 50 cm. La nutrición parenteral domiciliaria constituye en la actualidad el tratamiento de elección en los pacientes con fallo intestinal permanente, si bien en los últimos años el trasplante intestinal ha mejorado sus resultados, ofreciéndose como tratamiento alternativo en caso de fallo de la nutrición parenteral domiciliaria, o en pacientes seleccionados.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 53-66

Key words

short bowel syndrome, intestinal failure, home-based parenteral nutrition

>> ABSTRACT

Short bowel syndrome is defined as a malabsorption condition resulting from massive intestinal resection leading to a remnant small bowel shorter than 150-200 cm in length in the adults. It is the most common cause of intestinal failure in both children and adults. Its aetiology varies with age, the most common causes being congenital malformations and necrotising enterocolitis in children. In the adult, the most common cause is Crohn's disease, and intestinal

ischemia and radiation enteritis in older patients. The patients' prognosis will depend on the length and type of bowel resected, the presence of ileocaecal valve and large bowel, the time elapsed from the intestinal resection, and circulating citrulline levels. After the resection, intestinal adaptation follows, which

may last more than 2 years and in which intraluminal nutrients and hyperphagia have a predominant role. The clinical manifestations and the nutritional therapy will depend on the type of anastomosis performed (jejunostomy, jejunocolic, jejunoleocolic). In patients with jejunostomy, there is a tendency to dehydration due to water and electrolyte loss through the stoma, so that sodium-rich diets and the use of electrolyte-rich rehydration solutions are recommended. Those patients with a jejunum shorter than 100 cm usually need long-term home-based parenteral nutrition. By contrast, those patients with the colon remaining will benefit from a carbohydrate-rich, low fat, low oxalate diet. These patients may need home-based parenteral nutrition if the small bowel remaining is shorter than 50 cm. Home-based parenteral nutrition currently represents the first choice therapy for patients with permanent intestinal failure, although in recent years bowel transplant has improved their outcomes offering them an alternative therapy in case of failure of home-based parenteral nutrition, or in selected patients.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 53-66

Correspondencia

M. C. Cuerda Compés. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. Tel.: 91 586 85 41. E-mail: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

>> DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y DE FALLO INTESTINAL

El síndrome de intestino corto (SIC) se define como un cuadro de malabsorción y de aumento de pérdidas digestivas de macro y micronutrientes que ocurre tras una resección intestinal masiva, con un intestino delgado remanente inferior a 150-200 cm de longitud en los adultos, es decir inferior o igual al 50% de la longitud de un intestino normal¹. La prevalencia del SIC es desconocida, pues tanto en Europa como en EEUU sólo están registrados los casos más graves que serían los subsidiarios de tratamiento con nutrición parenteral domiciliaria (NPD). El SIC es la causa más frecuente de fallo intestinal en los adultos y en los niños. El fallo intestinal se define como la imposibilidad de mantener un estado nutricional normal y un balance positivo de fluidos y nutrientes, sin un soporte nutricional adecuado².

El fallo intestinal se puede definir mejor en términos de pérdida fecal de energía mediante estudios de balance. En general, aquellos pacientes que absorben < 1,4 kg/d de peso húmedo o < 84% de su gasto energético basal medido con la ecuación de Harris-Benedict van a depender del aporte intravenoso de fluidos o de nutrición parenteral, respectivamente³.

Existe en la literatura bastante confusión entre los términos de SIC y fallo intestinal y de hecho, en muchas ocasiones, se consideran sinónimos. No obstante conviene recordar que sólo aquellos pacientes con resecciones intestinales masivas (aproximadamente el 50% de los pacientes con SIC) presentarán un fallo intestinal que precisará de un soporte nutricional con NPD. Igualmente, existen pacientes con fallo intestinal que son dependientes de NPD a pesar de tener un intestino con una longitud normal (denominándose por algunos autores como SIC funcional). En una conferencia de consenso reciente se estableció el concepto de SIC-fallo intestinal para definir aquellos cuadros clínicos en los que como consecuencia de resecciones quirúrgicas, defectos congénitos o pérdida de absorción intestinal asociada a enfermedad se produce una imposibilidad de mantener un balance energético-proteico, de fluidos, electrolitos y micronutrientes con una dieta convencional².

>> ETIOLOGÍA DEL SIC Y DEL FALLO INTESTINAL

Las causas de SIC varían según la edad de los pacientes. En los niños las etiologías más frecuentes son las malformaciones congénitas (vólvulo intestinal, atresia intestinal, gastrosquisis),

así como la enterocolitis necrotizante⁴. En los adultos jóvenes la causa más frecuente es la resección intestinal por enfermedad de Crohn, mientras que en los de mayor edad es la necrosis isquémica del intestino (por patología arterial o venosa) y la enteritis rádica, siendo menos frecuentes las debidas a tumores o traumatismos que afecten a la cavidad abdominal⁵.

Si bien el SIC es la causa más frecuente de fallo intestinal, existen otras posibles etiologías de este cuadro: enfermedades extensas de la pared intestinal, alteraciones de la motilidad intestinal, o bien por existencia de fístulas intestinales. Entre las enfermedades de la pared intestinal se encuentran la enfermedad de Crohn, enteritis rádica, amiloidosis, así como un grupo de enteropatías congénitas que afectan al desarrollo del enterocito y que originan cuadros de diarrea intratable en los niños (atrofia de las microvellosidades, displasia epitelial intestinal) y las enteropatías autoinmunes (también en niños)⁴. Los cuadros de dismotilidad intestinal pueden ser debidos al síndrome de pseudoobstrucción crónica intestinal (por afectación miopática o neuropática), así como a formas raras de la enfermedad de Hirschsprung que además de agangliositis colónica tienen afectación yeyuno-ileal.

>> MECANISMOS DE ADAPTACIÓN INTESTINAL

Tras la resección intestinal tiene lugar una respuesta de adaptación del intestino que puede prolongarse hasta 2 años en adultos y por un tiempo más prolongado en niños. Se calcula que entre un 50-70% de los pacientes con SIC que presentan fallo intestinal podrán suspender el tratamiento con NPD tras la adaptación intestinal. El mecanismo exacto de la adaptación intestinal en humanos no es bien conocido⁶. A diferencia de lo que ocurre en los animales, en el hombre existe controversia sobre la aparición de cambios estructurales con fenómenos de hipertrofia e hiperplasia intestinal. Sí parecen más claros los cambios funcionales, consistentes en una mayor tasa de absorción, enlentecimiento del tránsito y aumento de los transportadores intestinales. Estos fenómenos son más marcados en el íleon.

La existencia de adaptación funcional en los pacientes con SIC quedó demostrada en el estu-

dio de Ziegler y cols. Estos autores comprobaron que en los pacientes con SIC los nutrientes no absorbidos estimularon la adaptación del intestino distal, al demostrar en biopsias de colon un aumento 5 veces superior en el mRNA del transportador de di y tripéptidos PepT1, comparado con personas normales⁷.

Aunque los mecanismos concretos de la adaptación intestinal no son del todo conocidos, se sabe que tienen un papel muy importante los nutrientes intraluminales (ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos libres, glutamina, péptidos). Dentro de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el butirato parece favorecer la adaptación intestinal aumentando la proliferación y disminuyendo la apoptosis⁸. Estos efectos citoprotectores podrían deberse a la inducción de *heat shock proteins* (HSPs) en la mucosa normal por el efecto de la flora entérica y los AGCC. Se desconoce si estos efectos de los AGCC los producen de forma directa o indirecta, induciendo la expresión de *glucagon-like peptide-2* (GLP-2). Además, los AGCC favorecerían el transporte de sodio y de glucosa en el intestino a través de la inducción de los transportadores Na-H, SGLT-1 y GLUT-2.

La hipótesis de la “carga de trabajo”, apoyaría que las moléculas más complejas tendrían un mayor poder para estimular la adaptación intestinal, al ser preciso procesos más complejos para su digestión y absorción⁶. Esto explicaría el beneficio de utilizar dietas poliméricas en lugar de dietas oligomonómicas o elementales en estos pacientes.

Las secreciones biliopancreáticas, hormonas [GLP-2, hormona del crecimiento (GH)] y los factores neurales y de crecimiento [factor de crecimiento epidérmico, *insulin growth factor-I* (IGF-I), y otros] también juegan un papel importante en la adaptación intestinal.

Uno de los mecanismos que facilita esta adaptación intestinal es la hiperfagia que aparece en más del 80% de los pacientes y que puede llegar a revertir el fallo intestinal en muchos casos⁹. La hiperfagia se acompaña de hiperemia que contribuye a la adaptación intestinal. En el estudio de Crenn et al., la hiperfagia se correlacionó negativamente con la absorción de grasas y con el índice de masa corporal. En el seguimiento de los pacientes se observó un aumento significativo de

la ingesta y un aumento en la absorción de las proteínas, sin variación en el porcentaje de absorción de las grasas⁹.

>> FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El pronóstico de los pacientes con SIC va a depender de los siguientes factores: longitud del intestino remanente, zona de intestino reseca (duodeno, yeyuno, íleon), tipo de anastomosis (yeyunostomías o tipo 1, yeyunocólicas o tipo 2, yeyunoileocólicas o tipo 3), presencia de válvula ileocecal, presencia de colon, calidad del intestino remanente (sano o alterado), tiempo transcurrido desde la resección intestinal y niveles de citrulina en sangre.

En cuanto a la longitud del intestino remanente analizando series grandes de pacientes con NPD, algunos autores han encontrado que los pacien-

tes adultos con un intestino delgado remanente inferior a 100 cm con yeyunostomías terminales, o inferior a 50 cm en pacientes con anastomosis yeyunocólicas, o inferior a 35 cm en pacientes con anastomosis yeyunoileocólicas, presentarán un fallo intestinal permanente y por tanto necesitarán NPD a largo plazo^{10,11}. En el caso de los niños es más difícil establecer un pronóstico, especialmente en el caso de resecciones masivas en el período neonatal, debido al potencial de crecimiento. Estudios antiguos establecían que para la supervivencia de estos pacientes se requerían al menos 15 cm de intestino delgado en presencia de válvula ileocecal o 40 cm en ausencia de válvula. En estudios más recientes los principales factores pronósticos de fallo intestinal permanente fueron una longitud del intestino delgado remanente inferior al 10% del esperado para su edad gestacional y la ausencia de válvula ileocecal¹².

El tipo de intestino reseca va a influir decisivamente en la evolución tras la resección intestinal (fig. 1). La yeyunectomía es bien tolerada, pues el

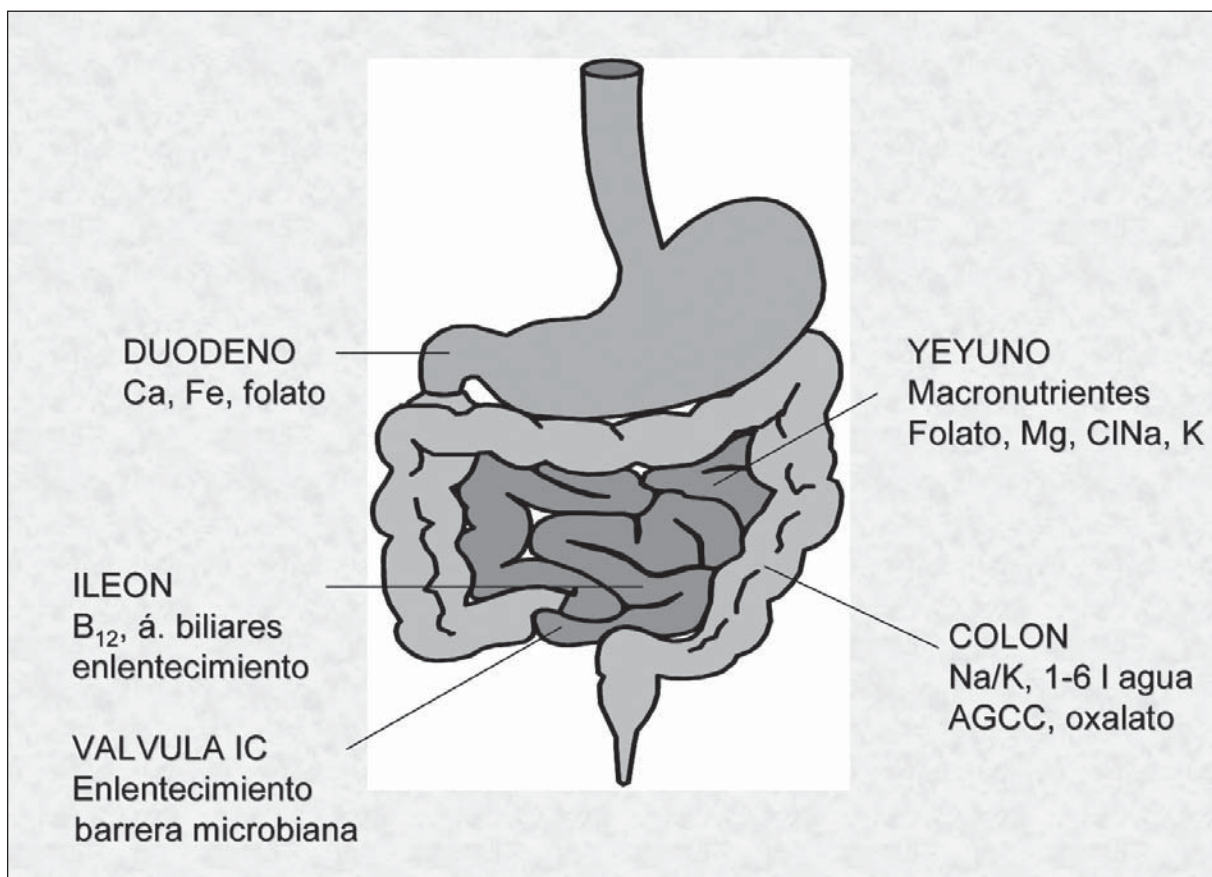


Figura 1. Absorción de los nutrientes en el tubo digestivo. AGCC: ácidos grasos de cadena corta; Ca: calcio; ClNa: cloruro sódico; Fe: hierro; K: potasio; Mg: magnesio; Na: sodio.

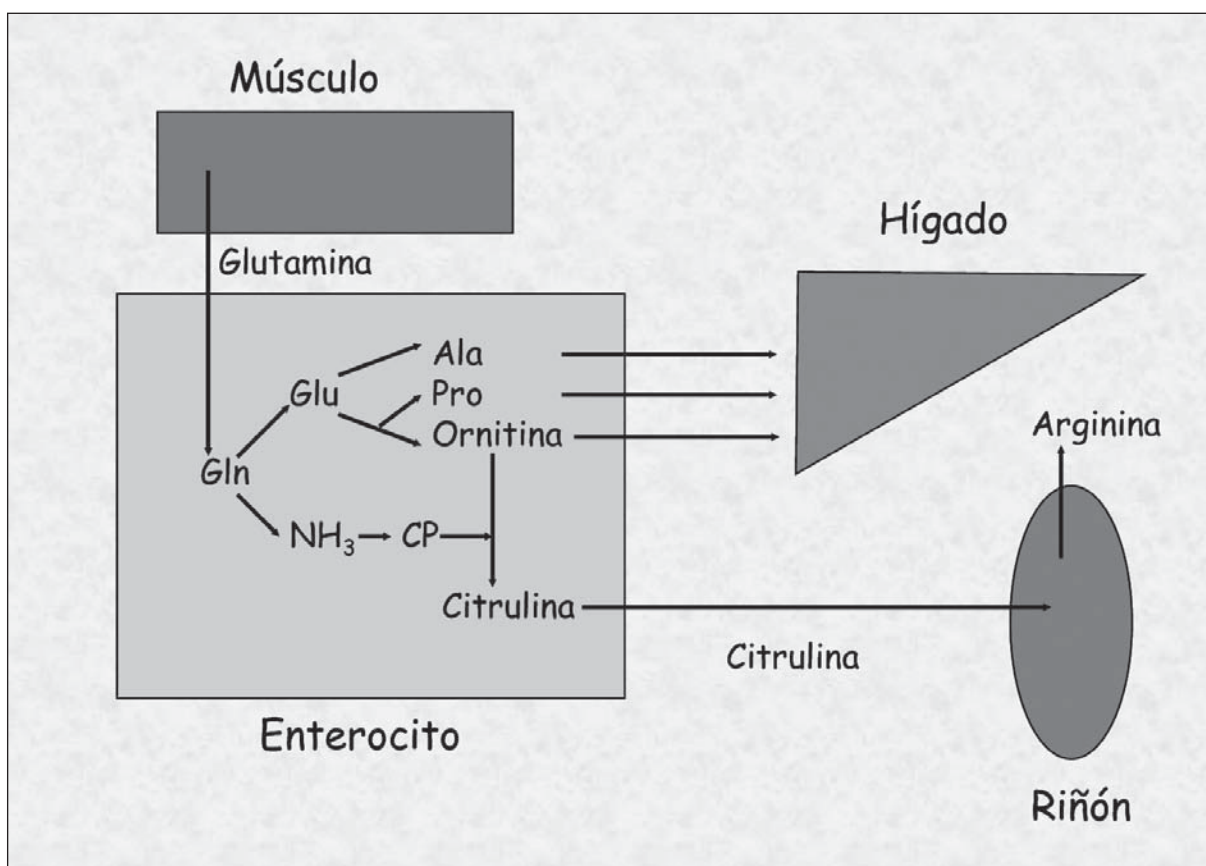


Figura 2. Ciclo de la citrulina en el organismo. Ala: alanina, CP: carbamil fosfato, Gln: glutamina, Glu: glutamato, NH₃: amoníaco, Pro: prolina.

íleon es capaz de asumir las funciones absorptivas del yeyuno, de forma que generalmente estos pacientes no van a presentar una diarrea importante. Los pacientes con ilectomía van a presentar diarrea y malabsorción, debido a que se pierde el efecto enlentecedor del íleon sobre el tránsito intestinal y a la malabsorción de las sales biliares (que se reabsorben en el íleon terminal). Los pacientes con resección de > 25 cm de íleon terminal van a presentar diarrea biliar o coleréctica por el efecto irritativo que ejercen las sales biliares no reabsorbidas sobre la mucosa del colon. Por el contrario, si la resección de íleon es > 100 cm, el hígado no es capaz de compensar la pérdida de sales biliares y los pacientes presentan esteatorrea. Los pacientes con resecciones de íleon terminal > 50 cm suelen presentar déficit de vitamina B12.

La resección de la válvula ileocecal aumenta la diarrea de estos enfermos y favorece el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado lo que empeora la absorción de las grasas y de la vitamina B12.

La resección del colon produce una aceleración del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal, dando lugar a la aparición de diarrea. Por otro lado, en los pacientes con SIC, el colon se convierte en un órgano importante para la obtención de energía gracias a la fermentación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos y a la formación de AGCC, llegando a recuperar más de 500 kcal/día por este proceso¹³.

El tiempo transcurrido desde la resección intestinal juega un papel muy importante, y habrá que esperar hasta 2 años en adultos y un tiempo superior en los niños, para valorar la adaptación intestinal en nuestros pacientes.

La citrulina es un aminoácido que no forma parte de las proteínas endógenas ni exógenas y que se sintetiza en el enterocito a partir de la glutamina y otros aminoácidos de su metabolismo (fig. 2). Según los estudios de Crenn et al., este aminoácido podría considerarse como un marcador funcional de masa intestinal en personas con función

renal normal, y se ha establecido el punto de corte de 20 $\mu\text{mol/l}$ para separar los pacientes con fallo intestinal¹⁴. En los niños con SIC, niveles similares de citrulina se asocian con tolerancia a la nutrición enteral y abandono de la nutrición parenteral¹⁵. La citrulina es más fiable para definir el fallo intestinal en los pacientes con SIC (longitud intestinal-función intestinal), si bien su valor es más controvertido en otras causas de fallo intestinal como las enfermedades de la pared (absorción intestinal)¹⁶.

>> MORTALIDAD EN EL SIC

Los pacientes con SIC presentan una elevada mortalidad. En la serie de Messing et al., de 124 pacientes con SIC por patología benigna, la mortalidad a los 5 años fue del 25%, siendo los principales factores pronósticos de mortalidad la existencia de yeyunostomía, un intestino delgado remanente < 50 cm y el SIC de origen vascular¹⁰. En una serie pediátrica de 80 niños con SIC, la mayoría por resecciones quirúrgicas en el período neonatal, la mortalidad a los 5 años fue del 27,5%, siendo los principales factores pronósticos de mortalidad la presencia de colestasis y un intestino delgado remanente inferior al 10% del correspondiente a su edad gestacional¹².

>> MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SIC

Como consecuencia de la resección intestinal se produce una aceleración del tránsito responsable de la diarrea de estos enfermos. Los pacientes más afectados serán aquellos en los que se haya resecado el íleon, la válvula ileocecal y el colon, por sus efectos enlentecedores del tránsito mediante la producción de enterohormonas (PYY, GLP-2)¹⁷.

Tras la resección intestinal se produce también una hipersecreción gástrica por disminución de las enterohormonas (GIP y GLP-2), que disminuye con el paso del tiempo.

Las deficiencias nutricionales que se producen en los pacientes con SIC dependerán de la longitud y de la zona del intestino resecado. La resección yeyunal es mejor tolerada que la ilectomía¹⁸. Las manifestaciones clínicas serán diferentes en

los pacientes con yeyunostomías y en los que tienen anastomosis yeyunocólicas o yeyunoileocólicas.

En los pacientes con yeyunostomías va a predominar la tendencia a la deshidratación debido a las pérdidas de agua, sodio y magnesio. Se produce malabsorción importante con pérdida de nutrientes, incluida la vitamina B12. En estos pacientes no se ha demostrado que se produzca adaptación intestinal.

La hipomagnesemia es frecuente en los pacientes con SIC (especialmente en los pacientes con yeyunostomías). Se produce por disminución de la absorción intestinal de Mg por quelación con los ácidos grasos en la luz intestinal, y por pérdidas renales (debidas al hiperaldosteronismo secundario). A su vez la hipomagnesemia disminuye la secreción y la función de la PTH, lo que incrementa las pérdidas renales de Mg e indirectamente disminuye la absorción intestinal de Mg al disminuir la formación de 1,25 (OH)₂ vitamina D¹⁷.

Los pacientes con colon en continuidad tendrán menos tendencia a la diarrea y a la deshidratación. El grado de malabsorción de nutrientes y de vitamina B12, dependerá la longitud de íleon resecado, principalmente del íleon terminal. Estos pacientes pueden presentar otras complicaciones como la acidosis D-láctica y la litiasis renal por oxalato.

La acidosis D-láctica se produce por la fermentación bacteriana en el colon de los carbohidratos no absorbidos. El ácido D-láctico se absorbe, pero se metaboliza lentamente en el hombre pudiendo originar un cuadro de confusión con acidosis metabólica y aumento del *anion-gap*. El tratamiento incluye la restricción de los carbohidratos de la dieta (especialmente los mono y oligosacáridos), la suplementación con tiamina y la administración de antibióticos de amplio espectro¹⁷.

La litiasis por oxalato se debe al aumento de la reabsorción de oxalato en el colon que origina hiperoxaluria. En condiciones normales, el oxalato de los alimentos se quela con el calcio en la luz intestinal evitando la reabsorción del mismo en el colon. Sin embargo, en los pacientes que presentan esteatorrea, el calcio se quela con las heces y el oxalato libre puede reabsorberse en

presencia de colon, pudiendo originar nefrolitiasis en el 25% de los pacientes. También contribuyen a la formación de piedras de oxalato cálcico el aumento de la permeabilidad del colon por efecto de las sales biliares no absorbidas, la reducida degradación bacteriana del oxalato, la deficiencia de piridoxina y tiamina y la hipocitraturia. Para prevenirla se recomienda una buena hidratación y disminuir el oxalato de la dieta (evitando alimentos como espinacas, frutos secos, chocolate, fresas), reducir el aporte de grasa de la dieta (utilizando suplementos con triglicéridos de cadena media), y aumentar el aporte de calcio por vía oral¹⁷.

La colelitiasis aparece en el 45% de los enfermos con SIC (tanto en las yeyunostomías como en los que tienen colon). Se favorece por la estasis biliar que origina la formación de piedras de bilirrubinato cálcico. La principal prevención es estimular la ingesta oral, aunque también se han probado algunos tratamientos, como el ácido ursodeoxicólico y las inyecciones de colecistokina (CCK). Algunos autores recomiendan la colecistectomía profiláctica en los casos de resecciones intestinales extensas¹⁷.

El sobrecrecimiento bacteriano es frecuente en los pacientes con SIC debido a los propios mecanismos de adaptación intestinal tras la resección (dilatación, enlentecimiento del tránsito), a la resección de la válvula ileocecal en muchos casos, a la utilización de medicaciones (inhibidores de la secreción gástrica, antidiarreicos), y a otros factores (presencia de asas ciegas, pseudo-obstrucción intestinal)¹⁹. El sobrecrecimiento bacteriano puede ser un factor limitante en la adaptación intestinal, ya que crea inflamación en la mucosa intestinal, favorece la malabsorción, produce desconjugación de sales biliares favoreciendo su depleción y produciendo esteatorrea. Además produce malabsorción de vitaminas liposolubles y de vitamina B12. También aumenta el riesgo de translocación bacteriana y favorece la aparición de hepatopatía en los pacientes tratados con nutrición parenteral²⁰. Clínicamente los pacientes pueden presentarse con anorexia, vómitos, diarrea, distensión abdominal incluso con sangrado digestivo, y cuadros de encefalopatía con acidosis D-láctica y/o hiperamonemia. Puede originar retraso de crecimiento en niños. El tratamiento incluye la administración de antibióticos por vía oral, preferentemente no absorbibles, como tratamiento de choque y posterior-

mente de forma cíclica. La administración de prebióticos, probióticos y simbióticos podría ser de utilidad en estos enfermos. La cirugía puede mejorar el sobrecrecimiento bacteriano en pacientes que presentan dilataciones intestinales muy importantes, mediante las técnicas de alargamiento intestinal (técnica de Bianchi y la enteroplastia seriada transversal o STEP).

>> TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Nutrición parenteral domiciliaria

En la actualidad el tratamiento con NPD constituye la base del tratamiento de los pacientes que presentan fallo intestinal²¹. Se debe de administrar a través de un acceso venoso central permanente (catéter tunelizado, reservorios subcutáneos y raramente PICC o catéteres centrales insertados por vía periférica). Las soluciones de nutrición parenteral deberán aportar macronutrientes y micronutrientes en las cantidades necesarias para cada paciente, intentando evitar tanto la deficiencia como la sobrealimentación. Generalmente la administración será cíclica, preferentemente nocturna para mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir las complicaciones (sobre todo hepáticas).

Las principales complicaciones de este tratamiento son las infecciones, trombosis, alteraciones hepatobiliares y óseas²². Las infecciones asociadas al catéter son las más frecuentes, 0,34 casos/catéter/año (1-2/1000 días de catéter). La trombosis venosa es menos frecuente 0,027 casos/catéter/año, si bien en muchos casos puede ser una complicación silente. Su importancia reside en que suele conllevar la pérdida de accesos venosos en estos pacientes. La hepatopatía asociada a la NPD es también una complicación frecuente (formas graves 0,024 casos/paciente/año, formas leves 0,42 casos/paciente/año). Puede manifestarse como esteatosis, colestasis (más frecuente en niños) y alteraciones biliares. Las formas graves pueden requerir tratamiento con trasplante hepático o hepatointestinal. La enfermedad metabólica ósea es también una complicación frecuente (0,05 casos/paciente/año), pudiendo presentarse como osteomalacia, osteoporosis o aumento de la incidencia de fracturas en estos pacientes.

La mortalidad asociada al tratamiento con NPD es muy baja (inferior al 10%). La supervivencia de los pacientes con NPD a largo plazo depende fundamentalmente de la enfermedad de base. En pacientes con patología benigna como la enfermedad de Crohn, trombosis mesentérica o enteritis rádica, la supervivencia a los 5 años es del 65-90%.

En un estudio publicado recientemente, la supervivencia a los 3 años de los pacientes con NPD considerados por sus médicos candidatos a trasplante intestinal fue del 87%, y del 94% en los no candidatos²³.

Nutrición enteral

La nutrición enteral puede utilizarse como transición entre la nutrición parenteral y la dieta oral en algunos casos¹. Su utilización es más frecuente en los ni os²⁴. Aunque inicialmente se pensaba que las dietas elementales ofreci an ventajas frente a las dietas poliméricas, no parece que existan diferencias en la absorpci n de macro y micronutrientes, en las pérdidas fecales y en la tolerancia²⁵. Además, las dietas elementales pueden producir atrofia de la mucosa del colon. Por tanto, los pacientes con SIC pueden ser tratados con dietas poliméricas. Es importante comenzar con velocidades de infusión bajas e ir aumentando según la tolerancia del paciente y las pérdidas fecales. Puede utilizarse en infusión continua, discontinua (preferentemente nocturna) o en forma de suplementos orales.

Dieta oral y tratamiento farmacológico

La dieta oral se iniciará de forma precoz para favorecer la adaptación intestinal²⁶. Como regla general se recomienda fraccionar las comidas en 5-6 tomas/día, evitando los azúcares sencillos. La dieta se adaptará al tipo de resección intestinal y al tipo de anastomosis (tabla I)^{17,27,28}.

Los pacientes con anastomosis yeyunocólicas se benefician de dietas ricas en carbohidratos, con restricción de grasas y oxalato. Los carbohidratos no absorbidos en el intestino delgado pueden fermentarse en el colon y producir un aporte de energía importante en estos pacientes¹³. La utilización de aceites con triglicéridos de cadena media resulta eficaz para aumentar el aporte energético de la dieta, ya que pueden ser reabsorbidos en el colon debido a su hidrosolubilidad¹. Además

TABLA I. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN EL SIC

	Con colon	Sin colon
Carbohidratos	50-60% Complejos Limitar azúcares	40-50% Complejos Restringir azúcares
Grasas	20-30% MCT/LCT	30-40% LCT
Proteínas	20% AVB	20% AVB
Fibra	Soluble para los secretores netos	Soluble para los secretores netos
Oxalato	Restringir	Libre
Fluidos	SRO o hipotónicas	SRO

AVB: alto valor biológico, LCT: triglicéridos de cadena larga, MCT: triglicéridos de cadena media, SRO: soluciones de rehidratación oral.

habrá que administrar suplementos de B12 por vía intramuscular y suplementos de vitaminas liposolubles, calcio, magnesio y zinc (tabla II). En los seis primeros meses tras la resección intestinal se recomienda utilizar inhibidores de la bomba de protones o antiH₂ para reducir la secreción gástrica. La adición de antidiarreicos (loperamida, difenoxilato) a dosis de 4-16 mg/día contribuye a enlentecer el tránsito en estos enfermos y mejora la diarrea¹⁷. Puede asociarse codeína, si bien tiene efectos sedantes, adictivos y empeora la absorpci n de las grasas. La res ncolestiramina puede utilizarse en los pacientes que presenten diarrea biliar. Cuando se sospeche un sobrecrecimiento bacteriano habrá que administrar antibióticos (metronidazol, tetraciclinas, etc) por vía oral²⁹. Los enzimas pancreáticos sólo se asociarán en aquellos

TABLA II. RECOMENDACIONES DE VITAMINAS Y MINERALES EN LOS PACIENTES CON SIC

- Vitamina B12: 300-1.000 µg/mes.
- Vitamina C: 200-500 mg/día.
- Vitamina A: 10.000-50.000 UI/día.
- Vitamina D: 1.500 U DHT/día.
- Vitamina E: 30 UI/día.
- Calcio: 1-2 gr/día.
- Magnesio: suplementación oral difícil.
- Hierro: oral o iv.
- Zinc (en forma de sulfato): 220-440 mg/día.
- Selenio: 60-100 mcg/día.

pacientes que presenten además una insuficiencia pancreática. Los pacientes que presentan un yeyuno remanente < 50 cm serán candidatos a tratamiento con nutrición parenteral domiciliaria.

Los pacientes con yeyunostomías van a presentar problemas de pérdidas de sodio abundantes por el efluente del estoma. Por ello, se recomienda administrarles dietas ricas en sodio. Los líquidos que mejor absorben son las soluciones glucosalinicas que contienen 120 mmol de cloruro sódico más 45 mmol glucosa/litro²⁷. No está demostrado que la restricción de grasa de la dieta de estos pacientes mejore su situación nutricional, pues si bien pueden aumentar la esteatorrea, también favorecen la absorción debido al enlentecimiento del tránsito, por lo que se recomienda utilizar una dieta con contenido graso normal. Habrá que administrar suplementos de B12, vitaminas liposolubles, calcio, magnesio y zinc (tabla II). La suplementación de magnesio plantea problemas en estos pacientes ya que por vía oral tiene un efecto catártico, por lo que con frecuencia habrá que administrarlo por vía parenteral (intramuscular, subcutánea o intravenosa). Es importante corregir el hiperaldosteronismo 2.º, frecuente en estos pacientes y que puede empeorar la hipomagnesemia, mediante una adecuada hidrata-

ción. Para disminuir las pérdidas por la yeyunostomía se deben administrar antidiarreicos (loperamida y difenoxilato a las dosis anteriores). Si no se controla la diarrea, puede añadirse codeína (15-60 mg/ 8-12 horas). La utilización de antiH₂, o de inhibidores de la bomba de protones contribuye a disminuir las pérdidas y a frenar la hipersecreción gástrica. Los análogos de la somatostatina pueden resultar eficaces en el manejo de algunos pacientes con yeyunostomías altas que presentan pérdidas muy importantes de fluidos y electrolitos durante la fase inicial tras la resección intestinal¹⁷. Ello se debe a que inhibe las secreciones intestinales. Sin embargo, no se recomienda su uso prolongado pues podría disminuir la adaptación intestinal y aumentar el riesgo de colelitiasis. Los pacientes con yeyuno residual < 100 cm necesitarán tratamiento con nutrición parenteral domiciliaria. En algunos pacientes con yeyuno > 100 cm y < 150-200 cm puede ser necesario la suplementación con fluidos con electrolitos por vía intravenosa, si las pérdidas de sodio, calcio y magnesio, no resultan controlables con el tratamiento oral.

En la tabla III se resumen las recomendaciones de la Sociedad Británica de Gastroenterología para el tratamiento de los pacientes con síndrome de intestino corto.

TABLA III. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SIC

- Pacientes con fallo intestinal irreversible con expectativas de mal pronóstico con NPD deberían ser valorados para trasplante intestinal.
- Pacientes con SIC con íleon y colon intacto raramente necesitan nutrición enteral o parenteral prolongada.
- Pacientes con SIC (sin íleon) y con colon:
 - Pueden necesitar NP si tienen < 50 cm de intestino delgado (B).
 - Se benefician de dieta rica en carbohidratos y pobre en oxalatos. El volumen de comida puede aumentar la diarrea (A).
- Pacientes con yeyunostomía:
 - Los pacientes con < 100 cm de yeyuno necesitarán suero salino iv, y con < 75 cm nutrición parenteral y salino a largo plazo (B).
 - Si tienen < 200 cm, se deberán sustituir los líquidos hipotónicos por soluciones que contengan glucosa y electrolitos (100 mmol/L de Na) para reducir las pérdidas de Na por el estoma (B).
 - La hipomg es frecuente y se trata corrigiendo la deplección de Na, con suplementos orales e intravenosos de Mg, y ocasionalmente con 1α OH-colecalciferol (C).
 - Se utilizarán antidiarreicos (loperamida) para disminuir las pérdidas por el estoma, y si < 100 cm yeyuno fármacos que disminuyen la secreción gástrica (anti H₂, inhibidores bomba protones, análogos de somatostatina) (B).

Guidelines for management of patients with a short bowel (referencia 17).

Rehabilitación intestinal

Para mejorar la adaptación del intestino tras la resección intestinal se han ensayado en humanos tratamientos con GH, glutamina, dieta rica en hidratos de carbono y fibra soluble y más recientemente se han realizado ensayos con GLP-2, con resultados variables.

Tratamiento con GH, glutamina y dieta modificada

Se han publicado 2 revisiones sistemáticas y 13 ensayos clínicos con diferencias importantes en el diseño y en las conclusiones sobre la eficacia de estos tratamientos (tabla IV)^{30,31}. Aunque existen diferencias en el diseño y en las conclusiones, la mayoría de los estudios con GH en el SIC están de acuerdo en que cualquier mejoría en el peso, masa magra y masa grasa, es transitoria y desaparece poco después de finalizar el tratamiento, y que es muy importante la selección de los enfermos. En el año 2004, la FDA aprobó el uso de la GH recombinante humana en el tratamiento de la malabsorción y malnutrición inducida por el SIC, recomendando utilizar dosis de 0,1 mg/kg/día durante un máximo de 4 semanas, a partir del 6.º-12.º mes tras la resección intestinal³².

El efecto de la glutamina oral en el SIC fue evaluado en un estudio controlado y randomizado en el que no demostró mejoría en la morfología, absorción y tránsito intestinal frente al grupo control³³.

GLP-2 (glucagon-like peptide-2)

El GLP-2 es un péptido de 33 aminoácidos secretado por las células L del íleon y colon. Sus principales efectos son retrasar el vaciamiento gástrico, alargar el tránsito intestinal y además tiene efecto antisecretor gástrico e intestinotrófico³⁴. Se ha utilizado en pacientes con yeyunostomías obteniendo una mejoría en la absorción de energía (3,5%) y de líquidos (25-36%), con aumento del peso y masa magra³⁵. Posteriormente se ha utilizado el teduglutide (análogo de GLP-2 resistente a la dipeptidil peptidasa IV, de vida media más larga) en pacientes con SIC (algunos con anastomosis yeyunocólicas) en estudios en voluntarios sanos, fase II y fase III incluyendo casi 400 sujetos³⁶. En los estudios realizados los resultados son superiores al GLP-2 nativo en cuanto a la absor-

ción de líquidos y macronutrientes. Se obtiene una mejoría en la absorción de fluidos respecto al grupo control (> 500 ml/día) con menor incremento en la absorción de energía, disminuyendo la necesidad de NPD (-2,5 l/ semana, a las 24 semanas de tratamiento y -4,9 l/semana, al año de tratamiento) y observándose un efecto trófico en los pacientes con yeyunostomías (mejoría de la adaptación estructural y funcional). Su efecto, al igual que cuando se utiliza el GLP-2 nativo, es transitorio. En la actualidad los ensayos con teduglutide se encuentran en fase III y la dosis más aconsejable por los estudios realizados sería de 0,05 mg/kg/día.

Cirugía tardía del SIC

El tratamiento quirúrgico va encaminado a aumentar la superficie absorptiva del intestino y a enlentecer el tránsito³⁷. Se han empleado diferentes técnicas: transposición de intestino delgado, interposición de intestino grueso, asas de recirculación, esfínteres artificiales, marcapasos intestinal, neomucosa intestinal y los alargamientos del intestino delgado. De todas ellas las técnicas de alargamiento intestinal son las más empleadas, en especial la técnica de Bianchi y el STEP (enteroplastia seriada transversal)^{38,39}. Se han utilizado preferentemente en niños con dilatación intestinal de más de 4 cm de diámetro, con dependencia de NPD y en los que se demuestra una falta de progresión en la adaptación a la nutrición enteral. La técnica de Bianchi consiste en dividir el asa intestinal dilatada en dos segmentos longitudinales tunelizándolos y anastomosándolos. La técnica de STEP es más reciente y técnicamente más sencilla. La supervivencia es del 30-100% según las series y se consigue la retirada de la NPD en el 28-100% de los supervivientes. Especialmente buenos son los resultados de la Universidad de Nebraska en los que se describe una supervivencia del 91% (sin diferencias según la técnica), con un 58% de los pacientes libres de NPD (con una tendencia más favorable en el STEP), resolución de la ictericia en el 83% de los pacientes y recuperación de la velocidad de crecimiento en los pacientes libres de NPD³⁹.

Trasplante intestinal

El trasplante intestinal ofrece la posibilidad de revertir el fallo intestinal en pacientes selecciona-

TABLA IV. ESTUDIOS DE REHABILITACIÓN INTESTINAL CON GH, GLUTAMINA Y DIETA ORAL MODIFICADA EN PACIENTES CON SIC

Autor (año)	Tipo de estudio	Sujetos	GH mg/kg/d	Gln g/kg/d	Dieta	Resultados
Byrne* (1995)	abierto	10	0,14	0,42 iv ó 0,63 oral	HCLF	↑ absorción agua y nutrientes ↓ heces
Byrne* (1995)	abierto	47	0,03-0,14	0,16 iv + 30 g oral	HCLF	57% sin NPD → 40% 30% ↓ NPD
Wilmore* (1997)	casos	45	0,03-0,14	0,16 iv + 30 g oral	HCLF	58% sin NPD → 40% 30% ↓ NPD
Scolapio (1997)	RCT	8	0,14	0,63 oral	HCLF	Transitorio ↑ peso, ↑ absorción Na y K
Scolapio (1999)	RCT	8	0,14	0,63 oral	HCLF	Transitorio ↑ peso, ↑ LBM, ↓ FM No cambios en la absorción
Byrne* (2002)	abierto	61	0,09	30 g oral	Variable/ colon	41% sin NPD 51% ↓ NPD
Byrne* (2005)	RCT	41	0,1	30 g oral	Variable/ colon	↓ requerimientos NPD
Szkudlark (2000)	RCT	8	0,12	5,2 g iv + 28 g oral	Libre	↑ peso, no cambios en la absorción
Ellegard* (1997)	RCT	10	0,024	–	Libre	↑ peso, LBM, ACT, K corporal total, IGF-1
Seguy* (2003)	RCT	12	0,05	–	Libre	↑ peso, LBM, ↑ absorción N, energía, carbohidratos
Scolapio (2001)	RCT	8	–	0,45 oral	HCLF	No cambios en peso, absorción, ni en el estudio morfométrico
Weiming* (2004)	abierto	37	0,05	0,6	HCLF	↑ absorción d-xilosa, albúmina, ↓ heces, 48% sin NPD
Guo-Hao* (2003)	abierto	8	0,14	0,3 iv		↑ transitorio peso, absorción d-xilosa, ↓ heces, 37% sin NPD

* Estudios con resultados positivos. ACT: agua corporal total, FM: masa grasa, HCLF: dieta rica en carbohidratos y pobre en grasa, IGF-1: *insulin growth factor 1*, iv: intravenoso, K: potasio, LBM: masa magra, Na: sodio, RCT: estudio randomizado y controlado.

dos. Se calcula que entre un 15-20% de los pacientes con fallo intestinal serán candidatos a trasplante intestinal⁴⁰. En los últimos años, el número de trasplantes ha experimentado un

notable ascenso debido a la mejoría de los resultados con los modernos inmunosupresores y la detección precoz de las infecciones, entre otros factores⁴¹.

Según los datos del Registro Internacional de Trasplante Intestinal (1985-2005), se han realizado 1.292 trasplantes de intestino en 1.210 pacientes, de los cuales el 61% en edad pediátrica, con una supervivencia global del 52%⁴². Sin embargo, la supervivencia global en los últimos 3 años en centros con experiencia (> 10 trasplantes por año) es superior al 60% en adultos y 70% en niños. El 70% de los pacientes que superan los 6 meses de vida quedan libres de NPD.

Las modalidades de trasplante intestinal son: trasplante de intestino aislado, hepatointestinal y multivisceral⁴³.

En la actualidad este tratamiento debería reservarse para los pacientes que presentasen complicaciones importantes asociadas al tratamiento con NPD (fallo hepático, trombosis, sepsis frecuentes) o en aquellos casos de SIC en los que el pronóstico sea malo (SIC ultracorto).

Según los datos del Registro Internacional de Trasplante Intestinal, las causas más frecuentes en los niños son gastrosquisis (22%), vólvulo (17%) y enterocolitis necrotizante (12%), y en adultos la isquemia (25%), enfermedad de Crohn (14%) y trauma (9%)⁴².

Las complicaciones del trasplante intestinal pueden ser quirúrgicas y no quirúrgicas. Dentro de las segundas se encuentran la lesión de preservación, el rechazo (que aparece en > 50% de los casos), infecciones (son la causa más frecuente de pérdida del injerto y muerte del paciente), la enfermedad injerto contra huésped (5-14%), y la enfermedad linfoproliferativa por el virus de Epstein-Barr (5-25%)⁴⁴.

>> CONCLUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con síndrome de intestino corto supone un reto para la medicina

actual. Aproximadamente un 50% de estos pacientes van a necesitar NPD o fluidoterapia intravenosa por un tiempo más o menos largo. Hasta hace pocas décadas estos pacientes fallecían de forma precoz como consecuencia de la desnutrición y deshidratación. Desde el inicio de la NPD (a finales de los 60 en EEUU y con posterioridad en Europa), el pronóstico de estos pacientes ha mejorado espectacularmente. La NPD permite la supervivencia de estos pacientes mientras se produce la adaptación intestinal. Entre un 50-70% de los pacientes podrán suspender la NPD en los 2 años siguientes a la resección intestinal. El tratamiento nutricional dependerá del tipo de anastomosis. En los pacientes con yeyunostomías es fundamental la utilización de soluciones de rehidratación oral que aporten 100 mmol/l de Na, así como inhibidores de la secreción gástrica y antidiarreicos, para disminuir las pérdidas de agua y electrolitos por el estoma. El tratamiento de la hipomagnesemia en algunos casos deberá hacerse por vía parenteral. En los pacientes con colon (anastomosis yeyunocólicas o yeyunoileocólicas) es importante utilizar dietas ricas en carbohidratos y bajas en grasa y oxalatos. Los análogos de GLP-2 puede resultar útiles para alcanzar la autonomía intestinal y disminuir los requerimientos de NPD, si bien todavía se encuentran en fase de experimentación. La existencia de unidades de rehabilitación intestinal ayudaría al tratamiento coordinado de estos pacientes, intentando ofrecer la alternativa de tratamiento más adecuada en cada caso. En pacientes seleccionados, principalmente en niños, la cirugía de alargamiento intestinal puede ayudar a alcanzar la autonomía intestinal. Aunque en la actualidad, el trasplante intestinal está indicado en los casos de fallo del tratamiento con NPD, o en pacientes con SIC de mal pronóstico, la mejoría de la supervivencia de los pacientes trasplantados en los últimos años en centros con experiencia en esta técnica podría cambiar el tratamiento de estos pacientes en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA Technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterol* 2003; 124: 1111-1134.
2. O'Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 6-10.
3. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000; 46: 701-706.

4. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterol* 2006; 130: S16-28.
5. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterol* 2006; 130: S5-15.
6. Tappenden KA. Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. *Gastroenterol* 2006; 130: S93-99.
7. Ziegler TR, Fernández-Estívariz C, Gu LH, et al. Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 922-930.
8. Kles KA, Chang EB. Short-chain fatty acids. Impact on intestinal adaptation, inflammation, carcinoma, and failure. *Gastroenterol* 2006; 130: S100-105.
9. Crenn P, Morin MC, Joly F, et al. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut* 2004; 53: 1279-1286.
10. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterol* 1999; 117: 1043-1050.
11. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN* 1996; 20: 275-280.
12. Spencer AU, Neaga A, West B, et al. Pediatric short bowel syndrome. Redefining predictors of success. *Ann Surg* 2005; 242: 403-412.
13. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet* 1994; 343: 373-376.
14. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterol* 2000; 119: 1496-1505.
15. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 542-547.
16. Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 620-626.
17. Nightingale J, Woodward. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55: 1-12.
18. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterol* 2006; 130: S60-66.
19. Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterol* 2006; 130: S78-90.
20. O'Keefe SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterol* 2006; 130: S67-69.
21. DeLegge M, Alsolaiman MM, Barbour E, et al. Short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 876-892.
22. Cuerda MC. Complicaciones de la nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2009; 2 (1): 25-29.
23. Pironi L, Forbes A, Joly F, et al. Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterol* 2008; 135: 61-71.
24. Wessel JJ, Kocoshis SA. Nutritional management of infants with short bowel syndrome. *Sem Perinatol* 2007; 31: 104-111.
25. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006; 25: 260-274.
26. Pérez de la Cruz AJ, Moreno-Torres R, Pérez C. Tratamiento nutricional del fallo intestinal y potenciales mecanismos de estimulación. *Nutr Hosp* 2007; 22 (2): 86-102.
27. Ladefoged K, Hessov I, Jarnun S. Nutrition in Short-Bowel Syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 122-131.
28. Matarese LE, O'Keefe SJ, Kandil HMK, Bond G, Costa G, Abu-Elmagd K. Short bowel syndrome: clinical guidelines for nutrition management. *NCP* 2005; 20: 493-502.
29. Ballesteros MD, Vidal A. Síndrome de intestino corto, definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp* 2007; 22 (2): 74-85.
30. Li-Ling, Irving M. The effectiveness of growth hormone, glutamine and a low-fat diet containing high-carbohydrate on the enhancement of the function of remnant intestine among patients with short bowel syndrome: a review of published trials. *Clin Nutr* 2001; 20: 199-204.
31. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. Growth hormone, glutamine, and modified diet for intestinal adaptation. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1265-1272.
32. Parekh NR, Steiger E. Criteria for the use of recombinant human growth hormone. *NCP* 2005; 20: 503-508.
33. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, Burnett OL. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr* 2001; 20: 319-323.

34. Jeppesen PK. Glucagon-like peptide-2: update of the recent clinical trials. *Gastroenterol* 2006; 130: S127-131.
35. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterol* 2001; 120: 806-815.
36. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54: 1224-1231.
37. Bueno J. Estrategias quirúrgicas en el intestino corto. *Nutr Hosp* 2007; 22 (2): 103-112.
38. Bianchi A. From the cradle to enteral autonomy: the role of autologous gastrointestinal reconstruction. *Gastroenterol* 2006; 130: S138-146.
38. Sudan D, Thompson J, Botha J, et al. Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2007; 246: 593-604.
40. Pironi L, Hébuterne X, Van Gossum AV, et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1633-1643.
41. Abu-Elmagd KM. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterol* 2006; 130: S132-137.
42. Intestinal Transplant Registry. Disponible en: <http://www.intestinaltransplant.org> (consulta hecha el 12 de marzo de 2009).
43. López Santamaría M, Hernández F. Indicaciones, técnicas y resultados del trasplante de intestino delgado. *Nutr Hosp* 2007; 22 (2): 113-123.
44. Fryer JP. Intestinal transplantation: current status. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 145-159.

[r e v i s i ó n]

Los suplementos antioxidantes en el rendimiento físico. Revisión de la evidencia

R. Blasco Redondo

Centro Regional de Medicina Deportiva de la Junta de Castilla y León. Dirección General de Desarrollo Sanitario. Valladolid.

Palabras clave

rendimiento físico,
antioxidantes,
ergogenia, radicales
libres, estrés oxidativo

>> RESUMEN

Introducción. La actividad física y la práctica del deporte, ya sea en calidad de aficionado o bien cuando se desarrolla en condiciones límite, como es el caso del deportista de alto nivel, genera estrés oxidativo que puede traducirse en daño celular y alteraciones funcionales diversas. Sin embargo, se sabe que los radicales libres de oxígeno y las especies reactivas de oxígeno en bajas concentraciones, también tienen efectos fisiológicos que regulan y aclimatan al organismo para la realización del ejercicio físico consiguiendo así la adaptación al esfuerzo.

Por otro lado, mientras que la mayoría de los estudios sobre suplementación antioxidante como medida ergogénica en el ámbito deportivo (administrada tanto de forma crónica como en situaciones puntuales), muestran disminución de los parámetros que expresan estrés oxidativo inducido por el ejercicio, sin embargo son escasos, por no decir inexistentes, los trabajos que concluyen en demostrar una mejoría en los parámetros indicadores del rendimiento físico.

Objetivos de la revisión. Reevaluar la evidencia documentada acerca del papel del estrés oxidativo en el ejercicio, e interpretar cuáles pueden ser las causas del escaso efecto ergogénico producido por la suplementación antioxidante.

Método. Se revisa la evidencia documentada en los siguientes apartados: 1) Fisiología de los radicales libres de oxígeno. 2) Sistemas antioxidantes. 3) Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. 4) Relación entre rendimiento deportivo y estrés oxidativo. 5) Eficacia de la suplementación antioxidante en el rendimiento físico. 6) Nutrientes como antioxidantes.

Resultados. Existe evidencia clase 1 de que durante la actividad física moderada o intensa el músculo y el organismo en general se ven sometidos a un gran estrés oxidativo y aunque algunos trabajos sobre los que se basa esta idea tienen problemas metodológicos, se acepta que la actividad física se asocia con un aumento significativo, al menos al doble, en la generación de radicales libres de oxígeno y especies reactivas de oxígeno medidos según varios índices de peroxidación lipídica. No está claro si en el músculo esquelético (y en otras células) el fenómeno que se asocia al aumento de los radicales libres es la hipoxia o la hiperoxia. El aumento de las especies reactivas de oxígeno con los ciclos hipoxia-hiperoxia se ha relacionado en el músculo con la fatiga y el daño tisular, y se ha propuesto a los radicales libres como posibles mediadores de la respuesta celular a la hipoxia. Existe evidencia clase 1 de que la hipoxia tisular desencadena respuestas adaptativas mediadas por el Factor de Hipoxia Tisular 1, probablemente a través de la generación de pequeñas cantidades de radicales libres que estabilizan este factor. Asimismo, se sabe que se requieren ciertos niveles de radicales libres de oxígeno para que la contractilidad muscular sea óptima.

Se revisan trabajos con criterio de evidencia científica clase 2 que indican que si bien la suplementación antioxidante mejora los índices de estrés oxidativo del organismo, no induce apenas cambios sobre los marcadores clásicos de rendimiento deportivo.

Conclusiones. Dado que los radicales libres de oxígeno son necesarios para estabilizar y adaptarse a la hipoxia tisular inducida por el ejercicio y así mismo que se precisan ciertos niveles de ellos para que la contractilidad muscular sea óptima, la suplementación antioxidante a largo término puede interferir con el papel de adaptación crónica al esfuerzo. Esto puede explicar por qué los suplementos antioxidantes aunque mejoren los índices de estrés oxidativo no inducen cambios sobre el rendimiento deportivo. Por otro lado, la suplementación puntual y de forma aguda con antioxidantes en momentos en los que el estrés oxidativo es máximo puede ser altamente eficaz para evitar el daño tisular. La suplementación única con uno o varios antioxidantes conduce a beneficios parciales, siendo mucho más eficaz la suplementación con nutrientes “multiantioxidantes” que no trabajan aisladamente sino de forma sinérgica entre ellos.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 67-81

Key words

physical performance,
antioxidants,
ergogeny,
free radicals,
oxidative stress

>> ABSTRACT

Introduction. Physical activity and sporting, either as an amateur or professional, generate oxidative stress that may lead to cellular damage and several functional impairments. However, it is known that low levels of oxygen free radicals and oxygen reactive species also have physiological effects regulating and conditioning the organism for the performance of physical exercise achieving in this way an adaptation to efforts. On the other hand, most of the

studies on antioxidant supplementation as an ergogenic measure in sports (administered either chronically or occasionally) show a decrease in the parameters expressing exercise-induced oxidative stress; however, the works showing an improvement in the parameters indicating the physical performance are scant or inexistent.

Objectives of this review. To reassess the documented evidence on the role that oxidative stress plays on exercise and to interpret which may be the causes of the poor ergogenic effect produced by antioxidant supplementation.

Method. The documented evidence is reviewed according to the following sections: 1) Physiology of oxygen free radicals. 2) Antioxidant systems. 3) Exercise-induced oxidative stress. 4) The relationship between sports performance and oxidative stress. 5) Efficacy of antioxidant supplementation on physical performance. 6) Nutrients as antioxidants.

Results. There is class 1 evidence showing that during moderate to high physical activity the muscles and the organism in general are submitted to high levels of oxidative stress and although some works based on this idea have some methodological problems, it is accepted that physical activity is associated to a significant increase, at least twice, in the generation of oxygen free radicals and oxygen reactive species, measured following several indexes of lipid peroxidation. It is unclear whether within the skeletal muscle (and other cells) the phenomenon associated to free radicals increase is hypoxia or hyperoxia. The increase of oxygen reactive species following the hypoxia-hyperoxia cycles has been associated with fatigue and tissue damage within the muscle, and free radicals have been proposed as possible mediators in the cellular response to hypoxia. There is class 1 evidence showing that tissular hypoxia leads to adaptative responses mediated by Tissue Hypoxia Factor 1, likely through the generation of small amounts of free radicals that stabilize this factor. Besides, it is known that certain amounts of oxygen free radicals are required for optimal muscle contractility. Class 2 scientific evidence works are reviewed, indicating that although antioxidant supplementation improves the body oxidative stress indexes it barely induces changes on classical markers of sports performance.

Conclusions. Given that oxygen free radicals are required to stabilize and get adapted to exercise-induced tissular hypoxia and that certain amounts are necessary for optimal muscle contractility, long-term antioxidant supplementation may interfere on to the role of chronic adaptation to efforts. This may explain why although improving oxidative stress indexes, antioxidants supplements do not induce

changes on sports performance. On the other hand, occasional and acute supplementation with antioxidants at times when oxidative stress is highest may be highly efficient for preventing tissular damage. The supplementation with a single or with several antioxidants leads to partial benefits, being more effective the supplementation with "multi-antioxidant" nutrients that do not work by their own but synergistically with each other.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 67-81

Correspondencia

R. Blasco Redondo. Centro Regional de Medicina Deportiva. Avda. Real de Burgos, s/n. 47071 Valladolid.
E-mail: raquelblasco92@hotmail.com y rblasco@grs.sacyl.es

>> INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Extracto de melón, Coenzima Q10, levadura de cerveza, selenio, vitamina C, beta caroteno, extracto de uva rico en polifenoles, altas dosis de vitamina E, extracto de corteza de pino, extracto de té verde... Existe una verdadera devoción por los antioxidantes a nivel de nutrición general, y aún más en el campo de las ayudas ergogénicas en el deporte.

Pero, realmente, ¿existen evidencias científicas de su eficacia?

Trabajos publicados sobre este tema en los últimos años muestran que, en el mejor de los casos, los suplementos antioxidantes hacen poco o nada en beneficio de nuestra salud y del rendimiento deportivo. En el peor, pueden tener incluso el efecto opuesto al promover los mismos problemas que, supuestamente, tendrían que erradicar.

No resulta sorprendente que los antioxidantes se hayan ganado la reputación de suplementos milagrosos para la salud y el deporte. En la década del 50, los científicos descubrieron que numerosas enfermedades están relacionadas con daños causados por estructuras químicas altamente nocivas, denominadas radicales libres de oxígeno (RLO), elementos con un electrón libre en su corteza, muy inestables, que se estabilizan oxidando a otras moléculas.

Los RLO son una consecuencia ineludible de estar vivo. Vivimos en una atmósfera rica en oxí-

geno, y los radicales son un subproducto natural de la respiración. Independientemente de las variables individuales, genéticas, medioambientales, nutricionales e higiénico-dietéticas, a partir de los 35-40 años, se produce un desequilibrio de nuestro estado redox a favor de las sustancias pro-oxidantes que se denomina estrés oxidativo.

Sin duda, hay situaciones y agentes que incrementan el estrés oxidativo, como el consumo de tabaco y drogas, el excesivo consumo de grasas, las radiaciones ultravioletas e ionizantes, la contaminación ambiental y, el elemento que en esta revisión nos ocupa: la actividad física moderada o intensa en donde el músculo y el organismo en general se ven sometidos a un gran estrés oxidativo.

Por todo esto, desde hace 3 décadas se viene prestando gran importancia al papel nocivo de los radicales libres, al efecto protector de los sistemas antioxidantes y, en como optimizarlo.

En el campo de la ergogenia deportiva se han propuesto distintos antioxidantes con el objeto de mejorar total o parcialmente los parámetros de rendimiento deportivo sin que se hayan encontrado, hasta el momento, resultados alentadores.

Por todo lo anteriormente expuesto, resulta sorprendente que:

- Habiendo generado tanta alarma el estrés oxidativo como elemento desestabilizador de la salud del ser humano...

- Existiendo una ingente cantidad de trabajos perfectamente diseñados que muestran una innegable evidencia científica sobre los efectos deletéreos del estrés oxidativo y su responsabilidad en la etiopatogenia de diferentes procesos patológicos...
- Resultando como respuesta inmediata a lo anterior, el surgimiento de una potente línea de investigación sobre el efecto protector de las sustancias antioxidantes y de cómo mejorar y potenciar sus beneficios en el organismo...
- Siendo la actividad física, y en particular la desarrollada en el contexto del deporte de competición, una importante fuente de RLO y, por lo tanto la suplementación con sustancias con poder antioxidante, uno de los objetivos claves en la ergogenia deportiva...

... apenas existen en el momento actual estudios de investigación que avalen la eficacia de la suplementación antioxidante en la mejoría del rendimiento deportivo.

Según lo anteriormente expuesto, era deseable reconducir el tema de esta revisión. No se trata de hacer una revisión de las evidencias científicas que existen sobre el uso de sustancias antioxidantes y su relación con el rendimiento deportivo, sino de intentar encontrar la respuesta a una serie de cuestiones:

¿Qué relación tiene el estrés oxidativo con la actividad física? ¿Hasta qué punto es perjudicial la producción de RLO en el contexto del entrenamiento deportivo? ¿Es necesario disminuir el estrés oxidativo para mejorar el rendimiento deportivo? Y si es así, ¿cual sería la sustancia o grupo de sustancias más adecuadas para ello y cuáles deberían de ser las pautas de administración?

Para ello, desarrollamos la siguiente metodología de revisión:

1. Fisiología de los radicales libres de oxígeno.
2. Sistemas antioxidantes.
3. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio.
4. Relación entre rendimiento deportivo y estrés oxidativo.

5. Eficacia de la suplementación antioxidante en el rendimiento físico.
6. Nutrientes como antioxidantes.

>>METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

Fisiología de los radicales libres de oxígeno (RLO) y especies reactivas de oxígeno (ERO)

Los RLO son un grupo de sustancias químicas que se caracterizan por poseer un único electrón en su órbita externa, lo que les confiere gran inestabilidad, además de crear un campo magnético dotado de capacidad para modificar las reacciones en las que intervienen. Su abundancia en la naturaleza es considerable, pero aquí sólo nos interesan los relacionados con el oxígeno (O_2) y las especies reactivas de oxígeno (ERO).

En el 4 al 5% de los procesos en los que interviene el O_2 se originan los superóxidos, cuerpos químicos muy nocivos para las estructuras celulares, pero que por la actuación de enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), se transforman en O_2 y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), cuerpo que finalmente se convierte en agua por intermedio de otra enzima, la catalasa (CAT).

La actuación de los radicales libres sobre las células, además de causar la peroxidación de los lípidos contenidos en sus membranas¹, son capaces de alterar la estructura de las proteínas y de originar la escisión del DNA, modificaciones que pueden conducir a graves problemas de la salud, como alteraciones del sistema inmunitario, aterosclerosis, cáncer, o acelerar el proceso de envejecimiento².

Se conocen bien las reacciones que conducen a la formación del anión superóxido (O_2^-), del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y del radical hidróxido ($HO\cdot$), presumiblemente el de mayor potencial tóxico³.

Cuando aparece un exceso de producción de RLO, que no se puede compensar por la actuación de los sistemas antioxidantes, esto es, cuando aparece un desequilibrio entre los prooxidantes y los sistemas antioxidantes a favor de los primeros, se produce una situación que se denomina estrés oxidativo que puede dar lugar a importantes daños tisulares.

Existe una creciente evidencia que sugiere que ciertas vías metabólicas de los ácidos linoleico y araquidónico pueden participar en la formación de RLO y producir peroxidación tanto en el sistema vascular como en el sistema renal.

Estudios de los años 90⁴ (y no han sido controvertidos con posterioridad) sugieren que existen ciertas enzimas lipoxigenasas (LO), que al reaccionar con estos ácidos grasos juegan un papel importante en la génesis de la aterosclerosis induciendo la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además existe evidencia de que la lipoxigenasa 12 (12-LO) producida por los leucocitos es expresada en las células vasculares y mononucleares⁵. Esta lipoxigenasa se estimula por factores de crecimiento del endotelio vascular como la angiotensina II^{5,6}, de crecimiento plaquetario⁷, así como por citokinas inflamatorias⁸.

Por otro lado, la 12-LO es un importante mediador tanto de los efectos vasopresores de la Angiotensina II⁹⁻¹², así como de los efectos quimiotácticos derivados del factor del crecimiento plaquetario⁷.

Sin embargo, los organismos vivos se han adaptado a los RLO y lo han hecho de dos maneras:

- De un lado, atenuando sus efectos indeseados a través su eliminación/neutralización por los sistemas antioxidantes.
- Por otro lado, utilizándolos como mensajeros en la señalización celular y en la regulación de las funciones corporales [maximización de los sistemas adaptativos], convirtiéndolos en marcadores fisiológicos.

Dentro de las funciones fisiológicas ventajosas de los RLO se encuentra la regulación del tono vascular, detección y adaptación a la hipoxia, e incluso la misma respuesta al estrés oxidativo¹³.

Las cantidades de RLO están determinadas por el equilibrio entre su producción y su eliminación. Un cambio en ese balance a favor de su acúmulo (estrés oxidativo) genera a su vez respuestas adaptativas en los sistemas antioxidantes manteniendo lo que se denomina "homeostasis rédox" (fig. 1)¹³.

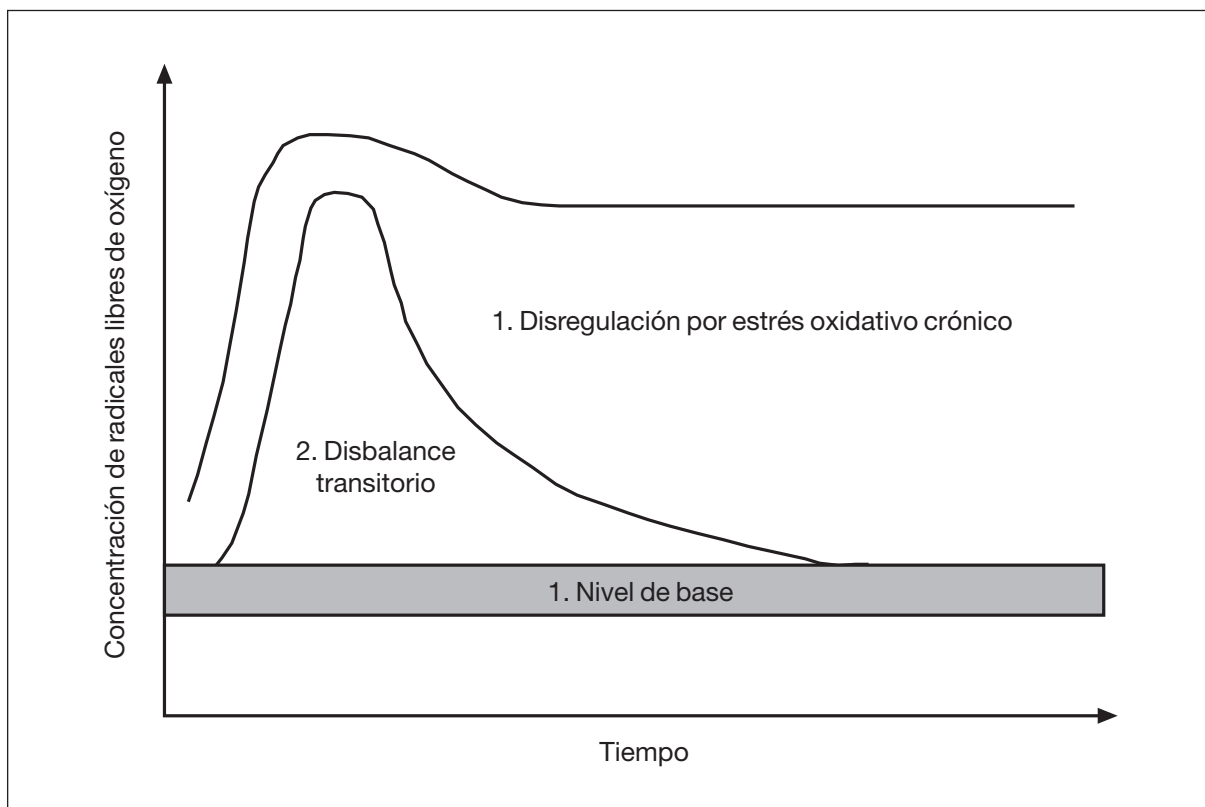


Figura 1. Homeostasis rédox. Diferentes niveles de equilibrio en la homeostasis rédox. Adaptado de Dröge (2002)¹³.

En condiciones basales, existe una pequeña concentración de RLO, sin embargo, cuando dicho nivel se ve sobrepasado se activan las vías de señalización sensibles al estado redox. Este cambio en el equilibrio redox obedece a la producción endógena regulada de pequeñas cantidades de RLO o incluso a condiciones ambientales generadoras de estrés oxidativo, pero en cualquier caso, si el aumento en la concentración de RLO es transitorio y/o de baja magnitud, los sistemas antioxidantes casi de manera inmediata son capaces de restaurar el estado inicial.

Si por el contrario, bajo ciertas condiciones la producción de RLO se incrementa de forma más marcada, o es más persistente, las respuestas antioxidantes pueden no ser suficientes para reestablecer el balance hacia el nivel original, generándose entonces un nuevo nivel de equilibrio, en donde las concentraciones de RLO son más elevadas. Podríamos llamarlo un “nuevo estado de homeostasis redox más oxidado”. En esos casos, incluso el patrón de expresión génica se modifica debido a la estimulación sostenida de las vías de señalización sensibles al estado redox¹⁴.

Sin embargo, como ya hemos comentado antes, cantidades excesivas de radicales libres que no pueden ser reequilibradas por el sistema de homeostasis redox, están involucradas en la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo aterosclerosis¹⁵, insuficiencia renal crónica¹⁶ y diabetes mellitus¹⁷ entre otras. También es sabido que la actividad física en sí misma es una fuente adicional de radicales libres.

Sistemas antioxidantes

Para conseguir el deseado balance redox existen sistemas encargados de la eliminación de los RLO producidos en exceso, denominados sistemas antioxidantes.

Los sistemas antioxidantes se definen como “sustancias que son capaces, a concentraciones relativamente bajas, de competir con otros sustratos oxidables (por ejemplo, los componentes celulares) y así, inhibir o retardar significativamente la oxidación de dichos sustratos”¹⁸.

Estos sistemas antioxidantes pueden encuadrarse en dos grandes grupos: enzimáticos y no enzimáticos, como podemos ver en la tabla 1.

Enzimáticos

Enzimas antioxidantes

Las enzimas antioxidantes poseen especificidad de sustrato y catalizan la conversión de los RLO en compuestos menos reactivos, deteniendo la cadena de reacciones de oxidación. Son intracelulares y es difícil, por no decir imposible, suplementarlos exógenamente de forma eficaz. Las más importantes son la Superóxido Dismutasa (SOD), la Catalasa (CAT), la Glutatión Peroxidasa (GPX), y la Glutatión Reductasa.

No Enzimáticos

Sustancias antioxidantes

Los antioxidantes no enzimáticos son fundamentalmente las vitaminas C, A, E y el selenio y son por tanto antioxidantes cuya presencia en el organismo depende de que se ingieran con la alimentación.

Las sustancias antioxidantes son moléculas de bajo peso que pueden recibir un electrón proveniente de un radical libre o bien, donar un electrón a un radical con la formación de un bioproducto estable, por lo que detienen la cadena de reacciones oxidativas.

Pueden actuar en fase lipídica, en la membrana celular o bien en fase acuosa, teniendo entonces su acción en el espacio extracelular. Como cada sustancia antioxidante es capaz de neutralizar varios tipos de RLO, se consideran sistemas de carácter inespecífico.

Proteínas fijadoras de hierro y cobre

Tanto el hierro (Fe²⁺) como el cobre (Cu¹⁺) catalizan la formación de RLO y la peroxidación de lípidos, mediante su reacción con el peróxido de hidrógeno, en una reacción que originalmente fue llamada **reacción de Fenton**¹⁹.



De estas proteínas fijadoras, la ferritina y la transferrina, ejercen su acción extracelularmente, en el plasma, ligando el hierro libre, mientras que la lactoferrina, presenta un doble

TABLA I. SISTEMAS ANTIOXIDANTES

TABLA I. SISTEMAS ANTIOXIDANTES				
Enzimáticos	Enzimas antioxidantes	Especificidad de sustrato Intracelulares No suplementables exógenamente		Superóxido dismutasa
				Catalasa
				Glutation peroxidasa
				Glutation reductasa
No enzimáticos	Sustancias antioxidantes	Fase lipídica Membranas celulares	Vitamina A	
			Vitamina E	
			Ubiquinol 10 (Coenzima Q10)	
		Fase acuosa Extracelular	Vitamina C	
			Vitamina E	
			Ácido úrico	
	Selenio			
	Proteínas plasmáticas		Grupos sulfidriilo	
			Albúmina	
		Haptoglobina		
	Proteínas fijadoras de hierro y cobre	Extracelular	Ferritina	
		Extracelular	Transferrina	
		Extracelular (leche materna) Intracelular (neutrófilos)	Lactoferrina	
Extracelular		Celuloplasmina		

lugar de actuación: De modo extracelular, en la leche materna, y, fundamentalmente de modo intracelular a nivel de los neutrófilos captando tanto iones Fe^{3+} como Cu^{1+} . La celuloplasmina, a pesar de ser generada en los hepatocitos ejerce su acción a nivel extracelular, en el plasma, ligando las moléculas de Cu^{1+} y teniendo asimismo una discreta acción ferrosidasa.

En este punto es conveniente hacer siquiera una pequeña reseña de lo que se ha dado en denominar la **capacidad antioxidante total del plasma**, que es la capacidad que tiene el plasma para detener una reacción oxidativa, la cual es el resultado de todas las sustancias antioxidantes que éste contiene. De hecho, el plasma se considera una solución heterogénea de antioxidantes de naturaleza diversa. El ácido úrico es el compuesto cuantitativamente más importante en la capacidad antioxidante total del plasma (contri-

buyendo en 60%) seguido por la vitamina C y las proteínas plasmáticas (15 y 10%, respectivamente); también contribuyen el α -tocoferol y las bilirrubinas.

Estrés oxidativo inducido por el ejercicio

Según lo anteriormente expuesto, el estrés oxidativo es un tipo particular de estrés químico que es inducido por la presencia en un organismo vivo, de elevadas cantidades de compuestos potencialmente peligrosos llamados radicales libres.

El diagnóstico de estrés oxidativo es difícil y costoso de realizar mediante el análisis clínico común y se requiere metodología específica. Hoy es posible evaluar exacta y globalmente los nive-

les de estrés oxidativo mediante diferentes pruebas de metodología colorimétrica en sangre²⁰, pero deben de ser realizadas en laboratorios con equipamiento específico y a un coste elevado.

El estrés oxidativo es clínicamente silente, y en eso radica su peligro. No identificado y tratado adecuadamente puede acelerar el proceso de envejecimiento y favorecer la aparición de daño tisular, y, en el caso que nos ocupa, alterar el rendimiento físico.

Según esto, el estrés oxidativo surge como un factor de riesgo para la salud (particularmente si es prolongado y en el caso del deportista se puede definir como crónico) y es relativamente independiente de otros factores de riesgo bien conocidos, tales como el tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hiperhomocisteinemia.

Los mecanismos que inducen el exceso de RLO durante el ejercicio no están completamente esclarecidos. Los más destacados según las fuentes consultadas son:

- Procesos de isquemia-reperfusión.
- Oxidación de hemoglobina y mioglobina.
- Formación programada por las células del sistema inmune.
- Formación durante el metabolismo oxidativo. Especial atención a la hipoxia tisular.

Estos mecanismos pueden actuar de forma sinérgica y también es probable que algunos de ellos contribuyan en magnitud diferente según el tipo de ejercicio realizado y su intensidad^{21,22}.

Procesos de isquemia-reperfusión

El ejercicio induce hipoxia transitoria en varios órganos, e incluso isquemia. Trabajos realizados en deportistas con monitorización de la saturación de la hemoglobina mediante pulsioximetría han demostrado que el ejercicio físico realizado en condiciones de normoxia ambiental disminuye la PO_2 muscular desde un valor de 34 mm Hg en reposo hasta 2-5 mm Hg a intensidades de 60 a 100% de la carga máxima²³, y cuando el ejercicio se realiza en condiciones de hipoxia ambiental, se produce una hipoxia muscular mucho más intensa, llegando incluso a situaciones de anoxia completa²⁴.

Oxidación de hemoglobina y mioglobina

Tanto la hemoglobina como la mioglobina pueden auto-oxidarse y generar anión superóxido y peróxido de hidrógeno. Tras un esfuerzo aeróbico entre el 55 y 95% del consumo máximo de oxígeno (VO_2Max) se produce un importante aumento de la concentración intraeritrocitaria de hemoglobina oxidada in vivo.

La magnitud del incremento es significativa y similar en sujetos entrenados (triatletas) y no entrenados, tanto en ejercicio máximo como submáximo. En todas estas condiciones la concentración de hemoglobina oxidada volvió a los valores iniciales al cabo de una hora²⁵. A pesar de no existir una explicación plausible de las implicaciones fisiológicas de este fenómeno; sin embargo, el hecho de que sea regulado rápidamente sugiere la existencia de sistemas específicos de control del daño potencial, involucrando los sistemas enzimáticos de defensa antioxidante intraeritrocitarios (catalasa, superóxido dismutasa).

Formación programada por las células del sistema inmune

En general se puede decir que tanto el ejercicio moderado como intenso (incluso realizado durante pocos minutos) induce liberación y movilización de neutrófilos a la sangre. Siendo éstas las células del sistema inmunitario que presentan una mayor capacidad de producción de anión superóxido y de peróxido de hidrógeno, así como mayor actividad fagocítica²⁶.

Después de un ejercicio físico intenso (mayor del 70% del VO_2Max) o de larga duración (más de 45 minutos), aparece un deterioro de la función inmunitaria y éste es tanto más importante cuanto mayor sea la alteración basal, en parte debido al aumento de estrés oxidativo.

Formación de RLO durante el metabolismo oxidativo. Especial atención a la hipoxia tisular

En los tratados clásicos de fisiología del esfuerzo, se acepta como evidente que el aumento del metabolismo aeróbico que experimentan las mitocondrias de los músculos en actividad, justifica sobra-

damente la producción excesiva de RLO a nivel mitocondrial. No obstante, actualmente conocemos que la hipoxia muscular que se desarrolla durante el trabajo físico^{23,24} también puede originar RLO, aunque en pequeñas cantidades²⁷.

En los últimos 15 años se han descubierto las proteínas maestras y los principales mecanismos involucrados en los procesos de percibir y regular las concentraciones de oxígeno en los tejidos. De todos ellos tienen un papel preponderante el factor inducible por la hipoxia (HIF, por Hypoxia Inducible Factor) y las hidroxilasas.

El HIF es un factor de transcripción, que se expresa en la mayoría de los tejidos humanos, compuesto por una subunidad α y otra β . La subunidad α se sabe que es inestable en condiciones de normoxia; de la subunidad β , que es estable en condiciones de normoxia y mucho menos activa en hipoxia que la α . El HIF-1 α regula la expresión de al menos 70 genes diferentes²⁸.

Las hidroxilasas, que son las verdaderas sensoras del oxígeno, actúan como estabilizadoras y activadoras del HIF.

Existen artículos recientes todos ellos de evidencia A²⁹, que revisan en profundidad el mecanismo sensor de oxígeno, las funciones del HIF y su regulación por las hidroxilasas y concluyen en que ambos enzimas (HIF y su regulador, las hidroxilasas), localizados en las mitocondrias, convierten a éstas en auténticos sensores de oxígeno y hacen que en respuesta a la hipoxia produzcan de manera controlada anión superóxido, el cual se libera hacia el citosol donde estabiliza el factor inducible por la hipoxia (HIF-1 α), de manera que puede mediar indirectamente a través de éste último las respuestas adaptativas a la hipoxia.

El HIF-1 α es el mediador de muchas de las respuestas a la hipoxia, incluyendo la activación transcripcional de los genes de eritropoyetina (EPO) (interesante como todos sabemos como estrategia ergogénica), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), enzimas glicolíticas, transferrina y mioglobina, entre otros³⁰.

El HIF-1 α en condiciones de normoxia e hipoxia es degradado después de su hidroxilación por un grupo de hidroxilasas. La actividad de este grupo de hidroxilasas es máxima a FiO₂ 45%³¹.

Lo más interesante de este biofeed-back es que la hidroxilación y posterior degradación del HIF-1 α se inhibe en condiciones de hipoxia gracias a ciertos niveles de RLO²⁹ y aunque también se generan cantidades adicionales de RLO durante la hiperoxia, se cree que éstas no son suficientes para inhibir las hidroxilasas cuando ellas se encuentran a un nivel cercano a su actividad máxima (FiO₂ 45%). Esto explica por qué sólo la hipoxia (y no la hiperoxia) es eficaz para la estabilización del HIF-1 α , como podemos ver en la figura 2.

Por lo tanto, y según lo anterior, debemos de replantear la hipótesis clásica de que existe una mayor producción de RLO cuanto más altos son los niveles de metabolismo oxidativo producido durante el ejercicio. Ya no se trataría de una simple ley de acción de masas en donde el aumento en la actividad en la cadena de transporte de electrones conduciría a una elevación en la producción de RLO, sino que puede tratarse también de una producción «controlada» de RLO, en la cual la mitocondria, actuando como sensor de oxígeno sería capaz de detectar la disminución en la PO₂ muscular (mitocondrial) que ocurre durante el ejercicio²⁴, en respuesta a la cual produciría y liberaría más anión superóxido²⁹ hacia el citosol, generando respuestas adaptativas a la hipoxia inducida por el ejercicio a través de la estabilización del HIF-1 α .

Sin duda, debemos enfatizar en que la “*producción controlada como mecanismo de adaptación*” de RLO durante la hipoxia inducida por el ejercicio sería ventajosa dentro de cierto rango de concentraciones, más allá del cual no se observarían las respuestas adaptativas benéficas mediadas por el HIF-1 α , y predominarían en cambio, los efectos indeseados sobre los diferentes componentes celulares, dando lugar al estrés oxidativo.

Relación entre rendimiento deportivo y estrés oxidativo

El estrés oxidativo genera daño muscular alterando las propiedades intrínsecas del músculo a través de³²:

- Alteración de la excitabilidad causada por el daño en la bomba Na/K ATPasa del sarcolemma, lo que afecta la capacidad para desarrollar potenciales de acción.

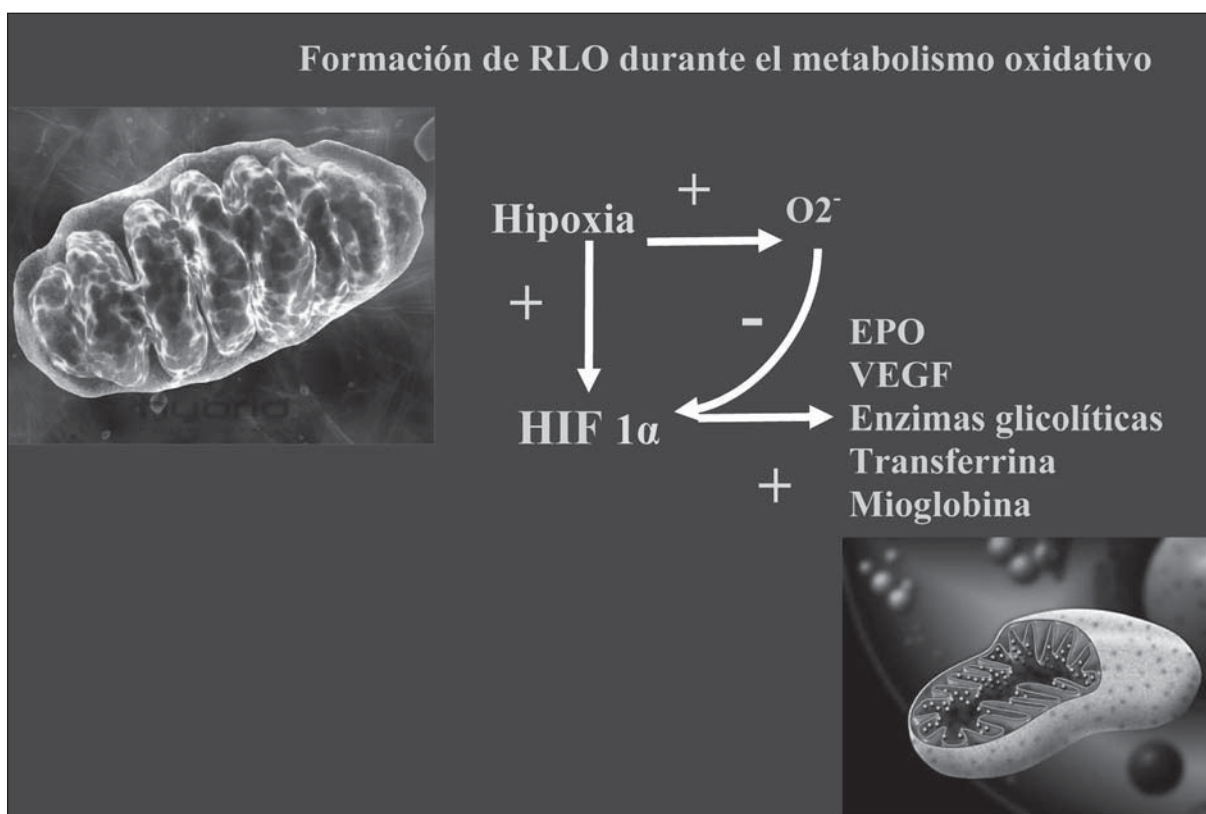


Figura 2. Formación de RLO durante el metabolismo oxidativo. EPO: eritropoyetina, HIF-1 α : factor inducible por la hipoxia, VEGF: factor de crecimiento endotelial.

- Alteración del acoplamiento excitación-contracción y de la contractilidad, por el daño de la bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico.
- Por otro lado, las proteínas contráctiles y los enzimas del metabolismo energético también son susceptibles de daño oxidativo.

Sin embargo, todos estos daños pueden ser reparados de forma casi inmediata por la actuación de los antioxidantes endógenos si la producción no es excesiva.

Por otro lado, se conoce que el músculo esquelético entrenado ha desarrollado mecanismos endógenos que aumentan los sistemas defensivos frente a las EOR³³ y que incluyen cambios estructurales y bioquímicos como un aumento de la actividad de los enzimas antioxidantes y de las proteínas del shock térmico. Dicha adaptación se acompaña de la protección contra los efectos de un segundo periodo de ejercicio. Por otra parte, trabajos con evidencia tipo 1, han demostrado un aumento de los radicales libres durante un periodo de ejercicio que no producen alteraciones,

el cual se sigue de inmediato de un aumento en la expresión de las enzimas antioxidantes y de las proteínas del shock por el calor, lo que sugiere que una modificación en el estado redox del músculo puede actuar como una señal de adaptación³⁴.

El entrenamiento de resistencia no sólo aumenta las defensas antioxidantes en el tejido muscular, sino que lo hace de igual forma en el cardíaco, incluso, aunque el ejercicio se realice en forma de episodios anaerobios, como sucede durante los “sprints”.

Enfatizando en esta línea, algunos trabajos^{35,36}, pusieron en evidencia que es necesario un nivel basal de sustancias oxidantes para un óptimo funcionamiento de la maquinaria contráctil, hecho que sirvió de fundamento para desarrollar una nueva teoría del papel de los RLO en el ejercicio según la cual, es necesario un cierto nivel de RLO para que la contractilidad muscular sea óptima.

En condiciones basales los músculos en reposo tienen una tasa muy baja de producción de RLO, por lo cual el balance redox se encuentra en un

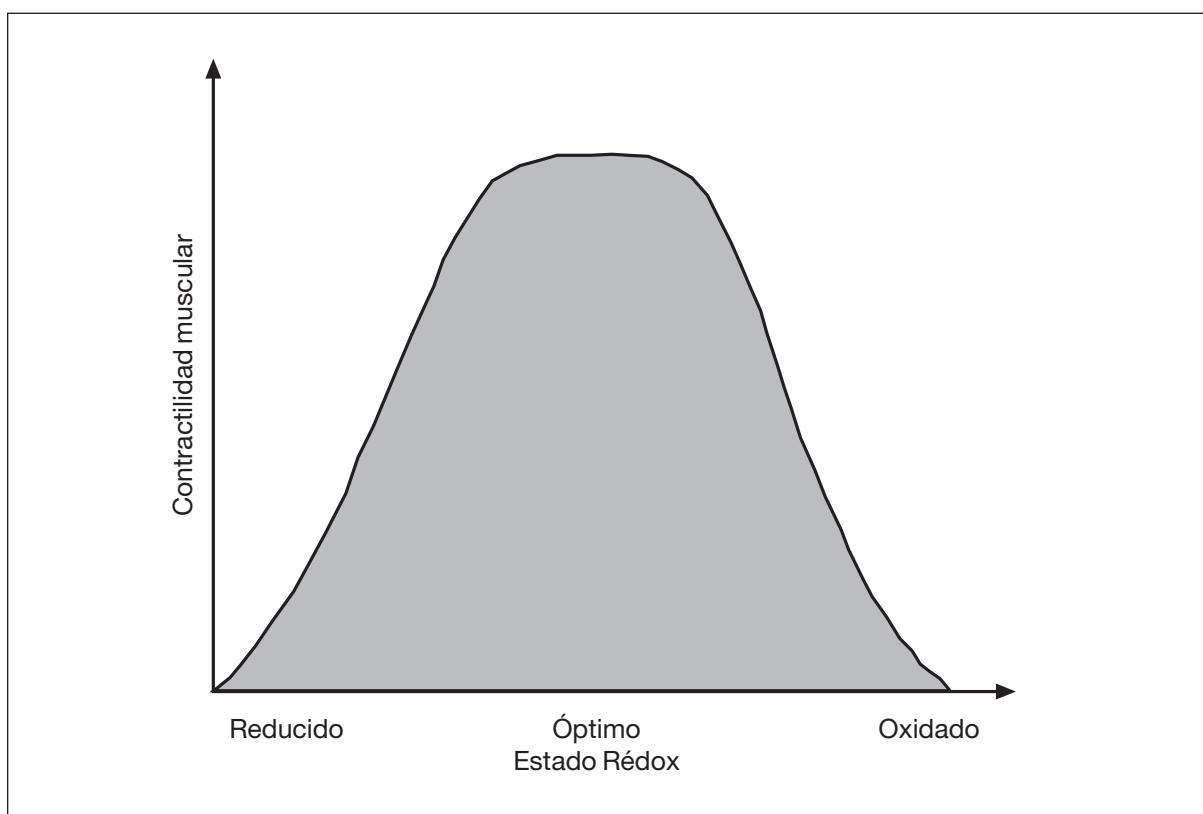


Figura 3. Contractilidad muscular según el estado redox. Nivel óptimo de producción de RLO para conseguir el máximo potencial contráctil de la célula muscular.

estado relativamente “reducido”, y esto atenúa la contractilidad del músculo. De otro lado, la actividad muscular intensa aumenta la producción de RLO y mueve el balance redox a un estado «oxidado», lo cual también disminuye la fuerza. En un punto intermedio entre estos extremos, hay un estado redox que optimiza la producción de fuerza en el músculo esquelético, por medio de la sensibilización miofibrilar al calcio, como podemos ver representado en las figura 3 y 4.

Eficacia de la suplementación antioxidante en el rendimiento físico

La cuestión respecto a la influencia de los antioxidantes sobre el rendimiento deportivo no está nada clara. Aunque numerosos estudios sugieren que un aumento de la ingesta de antioxidantes mejora el rendimiento deportivo, un número similar de estudios no detectan ningún efecto positivo. Aplicando el método científico, encontramos razones muy convincentes para estas contradicciones. En el deporte de competición, hay numerosos factores de índole tanto fisiológica

como psicológica que son responsables de la variación día a día del rendimiento de un deportista determinado y por lo tanto cualquier efecto de las sustancias antioxidantes sería demasiado pequeño para poderlo medir en competición o entrenamiento. Por ejemplo, supongamos que la ingesta de 400 mgs diarios de vitamina E mejorara en 2 minutos el tiempo de una carrera de maratón. Ésto en términos deportivos significa la diferencia entre ganar o perder; pero para poder detectar estadísticamente tales diferencias, considerando la gran variabilidad individual, se ha calculado que la muestra debería contar con 5.000 atletas por grupo. Tales estudios nunca se han realizado.

La mayoría de los estudios realizados para evaluar la potencial relación entre el rendimiento físico y los antioxidantes, presentan 2 objetivos claramente diferenciados:

- Investigar si la ingesta de antioxidantes reduce la carga de estrés oxidativo.
- Ver qué antioxidantes mejoran realmente el rendimiento físico.

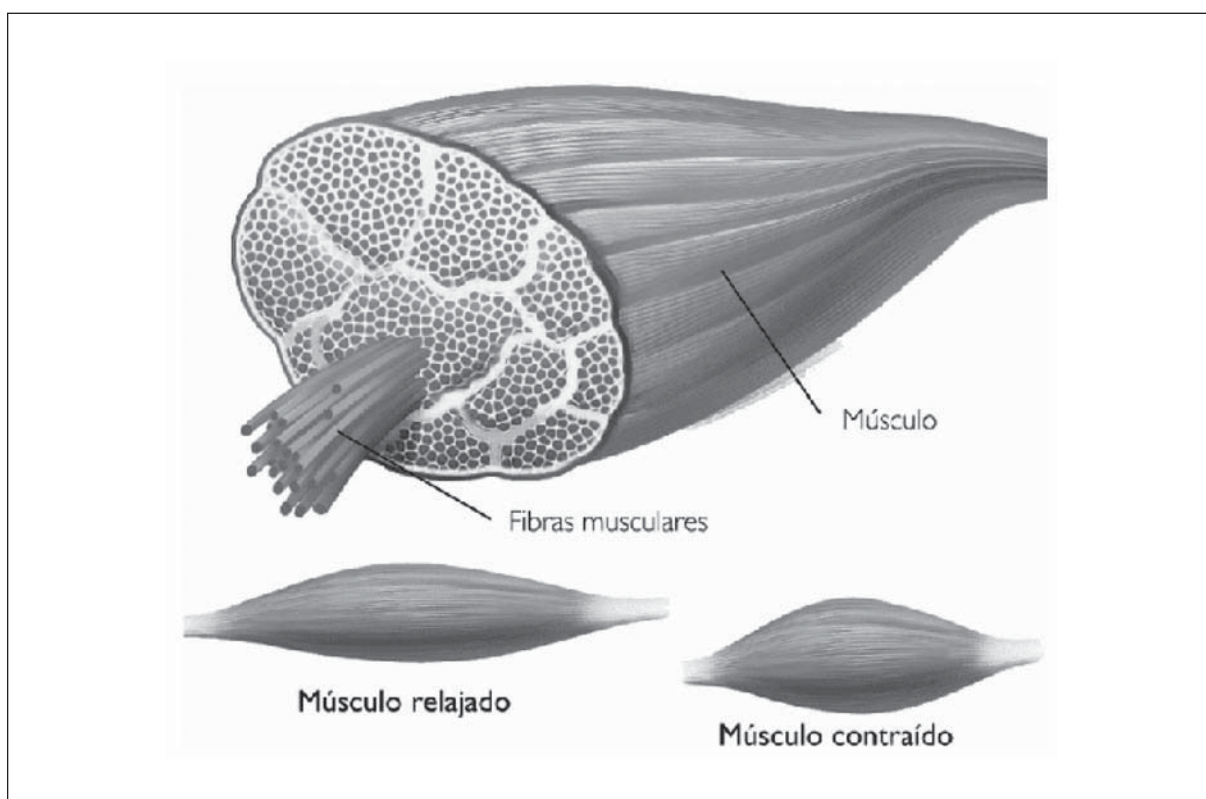


Figura 4. Contractilidad muscular según el estado redox.

La respuesta a la primera pregunta está bastante clara en trabajos con un diseño experimental perfecto y adecuado a las necesidades. En efecto, existe evidencia científica que un aporte de nutrientes antioxidantes, reduce los marcadores de daño tisular, pero como hemos señalado anteriormente, no existe evidencia científica de que puedan realmente mejorar el rendimiento, a pesar de que no debemos olvidar de que existen otros beneficios asociados con su ingesta.

Por otra parte, según lo anteriormente expuesto, los RLO también pueden desempeñar funciones fisiológicas y su producción durante el ejercicio puede, en realidad, estar mediando algunas de las respuestas adaptativas a la actividad física. Esta hipótesis permitiría explicar por qué muchos de los estudios de suplementación antioxidante muestran cambios en los marcadores de estrés oxidativo, pero fallan para demostrar cambios significativos en el rendimiento físico.

Estudios de suplementación antioxidante mantenida durante largos períodos de tiempo han demostrado un efecto negativo sobre la adaptación muscular al ejercicio^{37,38}. La suplementación

oral con vitamina C disminuye el incremento adaptativo en la actividad de superóxido dismutasa, catalasa y en el contenido de proteínas de shock térmico que se observa en respuesta al ejercicio en sujetos humanos no suplementados. En base a estos hallazgos y similares, en una reciente revisión³⁹, se advierte sobre la necesidad de tener precaución en deportistas con el uso de suplementación antioxidante en altas dosis, por cuanto parecen interferir con el proceso mismo de adaptación al ejercicio.

Sin embargo, según la teoría del estado redox óptimo para la contractilidad muscular y de la homeostasis redox (fig. 1), se podría pensar que la suplementación antioxidante aguda, en contraste con la de largo término, sí podría llegar a tener un efecto benéfico sobre el rendimiento físico. Este beneficio vendría dado disminuyendo los efectos adversos de cantidades excesivas de RLO, por un lado y simultáneamente, mediante un rápido desplazamiento hacia la izquierda en la curva de radicales libres en relación con la contractilidad muscular, llevar el estado redox de la célula al nivel óptimo para el rendimiento físico (fig. 3).

Estos cambios benéficos potenciales no serían esperables con la suplementación antioxidante a largo plazo, porque con el paso del tiempo, el estado redox de la célula puede volver a su nivel homeostático inicial, en el cual la capacidad contráctil no es la óptima. Es tal vez por este motivo que los estudios de suplementación a largo término no han podido mostrar una clara mejoría en el rendimiento deportivo.

Con respecto a la suplementación aguda existen trabajos realizados con N-Acetil Cisteína suministrada tanto por vía oral como parenteral⁴⁰⁻⁴². En esencia parecen demostrar un efecto benéfico potencial del suplemento agudo. Su eficacia estaría mediada por una acción directa sobre la estabilización del HIF-1 α , es decir que imitaría los efectos fisiológicos benéficos de los radicales libres en la adaptación al ejercicio, pero mitigando simultáneamente el estrés oxidativo, esto es, conseguiría una especie de efecto de cortocircuito.

Estos trabajos están aún en fase experimental, falta evaluar el efecto de la modificación al entrenamiento pero no deja de ser una hipótesis atractiva. Este tipo de diseño permitirá además determinar si otra sustancia antioxidante (por ejemplo, un antioxidante fisiológico, y por tanto menos tóxico) puede tener efectos similares.

Nutrientes como antioxidantes

El peso de la evidencia sobre la eficacia de los nutrientes como suplementación antioxidante aún no está claro. Posiblemente esto sea así, porque hasta ahora los investigadores han centrado sus esfuerzos en los nutrientes con componentes antioxidantes pero han prestado muy poca atención a la gran cantidad de componentes que existen en alimentos vegetales denominados fitoquímicos.

La mayoría de los nutricionistas coinciden en que los fitoquímicos de una dieta tienen al menos tanta importancia o incluso más, en la protección del músculo frente al estrés oxidativo que los propios antioxidantes. Gran parte de los trabajos publicados en esta línea señalan de manera muy clara que ninguna vitamina por sí misma y de forma aislada (aunque tenga un poder antioxidante tan importante como la vitamina C o la E), obtiene unos efectos tan elevados en la prevención del daño tisular como el mantenimiento de

una dieta completa que contenga elevadas cantidades de fitoquímicos^{39,40}.

En efecto, aunque no son muchos los trabajos publicados que tienen un diseño de investigación suficiente, sobre la eficacia de la suplementación "crónica" con fitoquímicos contenidos en una dieta rica en frutas y verduras, todos ellos nos llevan a la misma conclusión: La suplementación única con uno o varios antioxidantes conduce a beneficios parciales, siendo siempre mucho más eficaz la suplementación con nutrientes "multiantioxidantes" que no trabajan aisladamente sino de forma sinérgica entre ellos.

>>CONCLUSIONES

En los estudios clásicos sobre fisiología del esfuerzo se ha considerado nociva la actuación de los RLO sobre el organismo. Sin embargo, en la actualidad se sabe que pueden ser producidos de manera controlada en respuesta a la hipoxia y activar genes inducibles por la hipoxia mediante la estabilización del HIF-1 α .

Habida cuenta que el ejercicio físico desde moderado a intenso, ya sea isotónico o isométrico, realizado en condiciones de normoxia o hipoxia ambiental, disminuye significativamente la pO₂ intracelular muscular, se ha planteado que los RLO pueden en realidad estar mediando las respuestas adaptativas al ejercicio.

Por otro lado, existen numerosas evidencias científicas de que los RLO pueden modificar la capacidad contráctil del músculo, y que de hecho, existe un nivel óptimo de RLO donde la capacidad contráctil es máxima. Por encima o por debajo de dicho nivel la contractilidad se encuentra disminuida.

Sin duda estos datos nos pueden ayudar a explicar por qué la suplementación antioxidante no mejora el rendimiento deportivo, ya que en realidad está interfiriendo con la respuesta fisiológica de adaptación al esfuerzo y es complicado que lleve la concentración de RLO exactamente al nivel óptimo para la contractilidad.

Esto justifica por qué los suplementos antioxidantes aunque mejoren los índices de estrés oxidativo no inducen cambios sobre el rendimiento deportivo. Y obliga a plantearnos que la suple-

mentación crónica con antioxidantes a largo término afecta negativamente la adaptación muscular al ejercicio y nos lleva a extremar la cautela e incluso a evitar el aporte crónico a largo plazo y a altas dosis con antioxidantes, dado que podemos estar interfiriendo en el proceso de adaptación al esfuerzo.

Sin embargo, la suplementación puntual y de forma aguda con antioxidantes en momentos en los que el estrés oxidativo es máximo puede ser altamente eficaz para evitar el daño tisular, disminuyendo la fatigabilidad muscular. El mecanismo de acción sería simulando los efectos fisiológicos de los RLO, pero sin producir sus efectos indeseados, mediante la estabilización del HIF-1 α , y simultáneamente mitigando el estrés oxidativo.

Así mismo, sería necesario determinar si alguna otra sustancia antioxidante (preferiblemente fisiológica, en lugar de farmacológica) puede ejercer efectos similares con miras a diseñar una estrategia de suplementación antioxidante ergogénica efectiva y poco tóxica y que provenga de los nutrientes habituales.

Como respuesta a ello y puede que como aplicación práctica más importante de esta revisión es que la suplementación con fitonutrientes que contienen altas dosis fisiológicas de "multiantioxidantes" que no trabajan aisladamente sino de forma sinérgica entre ellos, resulta mucho más eficaz que la suplementación única con uno o varios antioxidantes que conduce en el mejor de los casos tan sólo a beneficios parciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Groot H, Noll T, Tolle T. Loss of latent activity of liver microsomal membranes evoked by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Acta* 1985; 815: 91-6.
2. Farooqui MYH, Day WW, Zamorano DM. Glutathione and lipid peroxidation in the aging rat. *Com Biochem Physiol* 1987; 88B: 177-80.
3. Southorn PA. Free radicals in medicine: 1. chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381-86.
4. Kuhn H, Belkner J, Suzuki H, et al. Oxidative modification of human lipoproteins by lipoxygenases of different positional specificities. *J Lipid Res* 1994; 35: 1749-53.
5. Kim J, Gu J, Natarajan R, et al. A leukocyte type of 12-lipoxygenase is expressed in human vascular and mononuclear cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 942-51.
6. Natarajan R, Gu JL, Rossi J, et al. Elevated glucose and angiotensin II increase 12-lipoxygenase activity and expression in porcine aortic smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4947-58.
7. Natarajan R, Bai W, Rangarajan V, et al. Platelet-derived growth factor BB mediated regulation of 12-lipoxygenase in porcine VSMC. *J Cell Physiol* 1996; 169: 391-403.
8. Natarajan R, Rosdahl J, Gonzales N, et al. Regulation of 12-lipoxygenase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1997; 30: 873-81.
9. Natarajan R, Gonzales N, Lanting L, et al. Role of the lipoxygenase pathway in angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell hypertrophy. *Hypertension* 1994; 23: 1142-49.
10. Nadler JL, Natarajan R, Stern N. Specific action of the lipoxygenase pathway in mediating angiotensin II-induced aldosterone synthesis in isolated adrenal glomerulosa cells. *J Clin Invest* 1987; 80: 1763-71.
11. Gu J, Natarajan R, Ben-Ezra J, et al. Evidence that a leukocyte type of 12-lipoxygenase is expressed and regulated by angiotensin II in human adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology* 1994; 134: 70-8.
12. Nozawa K, Tuck M, Golub M, et al. Inhibition of the lipoxygenase pathway reduces blood pressure in renovascular hypertensive rats. *Am J Physiol* 1990; 259: H174-82.
13. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
14. Allen RG, Trensini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 463-99.
15. Harrison DG, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7A-11A.
16. Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Res* 1998; 29: 1-11.
17. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1788-90.
18. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. 113-145. Oxford: Clarendon Press; 1989.

19. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol* 1999; 299: 15-27.
20. Erel, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.
21. Vollaard N, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress: Myths, realities and physiological relevance. *Sports Med* 2006; 35: 1045-62.
22. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006; 36: 327-58.
23. Richardson RS, Newcomer SC, Noyszewski A. Skeletal muscle intracellular pO₂ assessed by myoglobin desaturation: response to graded exercise. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2679-85.
24. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103: 177-83.
25. Vollaard NBJ, Reeder BJ, Shearman JP, Menu P, Wilson MT, Cooper CE. A new sensitive assay reveals that hemoglobin is oxidatively modified in vivo. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 1216-28.
26. Suzuki K, Sato H, Kikuchi T, Abe T, Nakaji S, Sugawara K, et al. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1213-22.
27. Chandel NS, Budinger GR. The cellular basis for diverse responses to oxygen. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 165-74.
28. Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol* 2005; 90: 791-7.
29. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia, a revision. *Exp Physiol* 2006; 91: 807-19.
30. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1 α). *Mol Pharmacol* 2006; 70: 1469-80.
31. Hirsila M, Koivunen P, Gunzler V, Kivirikko KI, Myllyharju J. Characterization of the human prolyl-4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor. *J Biol Chem* 2003; 278: 30772-80.
32. Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Oxygen-free radicals directly attack the ATP binding site of the cardiac Na/K-ATPase. *Ann NY Acad Sci* 1997; 834: 680-3.
33. Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann NY Acad Sci* 2001; 928: 236-47.
34. McArdle A, Jackson MJ. Exercise, oxidative stress and ageing. *J Anat* 2000; 197: 539-41.
35. Reid MB. Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001; 90: 724-31.
36. Andrade FS, Reid MB, Westerblad H. Contractile response to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation of skeletal muscle function. *FASEB J* 2000; 15: 309-11.
37. Gómez-Cabrera MC, Doménech E, Romagnoli M, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and impairs training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 142-9.
38. Gómez-Cabrera MC, Martínez A, Santangelo G, Pallardo FV, Sastre. Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *Br J Nutr* 2006; 96 (Supl. 1): 31-3.
39. Jackson ML. Free radicals generated by contracting muscle: By-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 132-41.
40. Medved I, Brown MJ, Bjorksten AR, McKenna MJ. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time to fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise. *J Appl Physiol* 2004; 96: 211-17.
41. McKenna MJ, Medved I, Goodman CA, Brown MJ, Bjorksten AR, Murphy KT, et al. N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na, K pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans. *J Appl Physiol* 2006; 99: 279-88.
42. Hildebrandt W, Alexander S, Bärtsh P, Dröge W. Effect of N-acetyl-cysteine on the hypoxic ventilatory response and erythropoietin production: linkage between plasma thiol redox state and O₂ chemosensitivity. *Blood* 2002; 99: 1552-5.
43. Hamilton A. Antioxidant protection for athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38 (6): 1098-105.
44. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95 (5-6): 543-9.

[r e v i s i ó n]

Arginina, indicaciones y aplicaciones clínicas

D. A. de Luis Román, R. Aller de la Fuente y O. Izaola Jáuregui

Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Valladolid.
Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario "Río Hortega". Valladolid.

Palabras clave

arginina, cicatrización, cirugía, úlceras por presión

>> RESUMEN

La arginina es un aminoácido semiesencial, su síntesis se realiza fundamentalmente en el riñón a partir de la citrulina procedente del intestino y de un donante de nitrógeno, que habitualmente es el ácido aspártico. La arginina está implicada en una gran cantidad de vías fisiológicas. Este aminoácido presenta efectos secretagogos, especialmente de la hormona del crecimiento, la insulina, la prolactina, y el glucagón. Además, tiene la capacidad de actuar como precursor de la síntesis de ornitina, que es el sustrato de la síntesis de poliaminas, prolina y glutamato. Por otra parte, ha demostrado incrementar la cicatrización de heridas, mejorar la función inmunológica celular, y actuar en el ciclo de la urea. La utilidad de este aminoácido puede tener gran relevancia en nuestra práctica clínica, pudiendo centrar los estudios que han evaluado sus implicaciones terapéuticas en; trabajos en pacientes quirúrgicos, en pacientes críticos, en úlceras por presión, y en otras posibles indicaciones como enfermedades del ciclo de la urea, intolerancia lisinúrica, defecto del transporte de creatina, aciduria glutárica tipo I, deficiencia de guanidinoacetatoaminotransferasa, hipertensión pulmonar, asma, encefalopatía mitocondrial y enterocolitis necrotizante. En los pacientes críticos es necesario señalar la precaución en los que presenten sepsis severa. En los pacientes quirúrgicos y con úlceras por presión, los beneficios obtenidos han sido en diferentes variables clínicas como cicatrización, estancia hospitalaria e infecciones, sin embargo es difícil extraer un beneficio claro de la arginina de manera aislada ya que la mayor parte de trabajos utilizan fórmulas nutricionales que incluyen varios inmunonutrientes.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 82-93

Key words

arginine, wound healing, surgery, pressure ulcers

>> ABSTRACT

Arginine is a semi-essential amino acid, its synthesis occurring mainly at the kidney from citrulline, which comes from the small bowel and a nitrogen donor, which usually is aspartic acid. Arginine is implicated in a great number of physiological pathways. This amino acid has secretagogue effects, particularly on growth hormone, insulin, prolactin, and glucagon. Besides, it has the ability to act as a precursor of ornithine synthesis, which is the substrate in the polyamine, proline, and glutamate synthesis pathway. On the other hand, it has been shown to increase wound healing, improve cellular immunological function, and act on the urea cycle. The usefulness of this amino acid may be very relevant to our clinical practice focusing the studies that have assessed its therapeutic implications with surgical patients, critically ill patients, pressure ulcers, and other possible indications such as diseases of the urea cycle, lysinuric intolerance, creatinine carrier defects, type I glutaric aciduria, guanidine acetate aminotransferase deficiency, pulmonary hypertension, asthma,

mitochondrial encephalopathy, and necrotizing enterocolitis. In critically ill patients, caution is necessary in those presenting severe sepsis. In surgical patients and those with pressure ulcers, the benefits obtained have been observed in different clinical variables such as wound healing, hospital stay, and infections; however, it is difficult to draw a clear benefit of arginine as a single nutrient since most of the works have used nutritional formulas including several immunonutrients.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 82-93

Correspondencia

D. A. de Luis Román. Director IEN. Los Perales, 16. 47130 Simancas (Valladolid). www.ienva.org

>>INTRODUCCIÓN

En estas dos últimas décadas hemos modificado nuestros antiguos dogmas en la nutrición, del concepto de nutriente como “toda sustancia asimilable presente en los alimentos, que nos permite obtener energía, construir y reparar tejidos y regular los procesos metabólicos” se ha pasado al concepto de inmunonutriente que es “una sustancia que, a diferencia de un nutriente clásico, es capaz de mejorar el sistema inmunológico”¹. Dentro de estos inmunonutrientes podemos incluir algunos que son aminoácidos (arginina y glutamina), otras que son grasas (ácidos grasos omega 3, eicosapentaenoico, docosahexaenoico), minerales (zinc), vitaminas (vitamina C, vitamina E), ácidos desoxiribonucleicos y un largo etc que seguro aparecerán durante estos próximos años. En esta revisión vamos a evaluar el papel de un aminoácido semiesencial como es la arginina.

>>FISIOLOGÍA

La arginina es un aminoácido esencial condicionado, bibásico, con un peso molecular de 175 Kd y es el transportador de nitrógeno más abundante en nuestro organismo. Su síntesis se realiza fundamentalmente en el riñón a partir de la citrulina procedente del intestino y de un donante de nitrógeno, que habitualmente es el ácido aspártico. El intestino delgado transforma los aminoácidos de la dieta, incluyendo glutamina a citrulina, cerrándose de esta manera el círculo².

La arginina sirve como precursor para la síntesis de proteínas, así como la síntesis de urea, óxido nítrico, creatina y agmatina. La arginina es el sustrato de 4 enzimas encargadas de su metabolismo: la arginasa, la óxido nítrico sintetasa, arginina: glicina amidinotransferasa y arginina descarboxilasa. La presencia de una diferenciada expresión tisular de los enzimas así como de los transportadores implicados en el metabolismo de la arginina produce diferentes resultados metabólicos.

Las fuentes de arginina libre son las proteínas de la dieta (produciéndose una síntesis del 40% a nivel intestinal antes de alcanzar la circulación portal), el turnover de las proteínas corporales (representa aproximadamente el 85% de la arginina circulante) y la vía endógena de síntesis de novo.

Teniendo en cuenta que existe una síntesis de novo, nos podríamos preguntar el porqué de su semiesencialidad en el ser humano. Las situaciones de estrés, infecciones y la prematuridad, son las 3 situaciones que requieren aportes extras de arginina y le convierten en un aminoácido semiesencial. Por ejemplo, la síntesis de novo en el feto ocurre en el enterocito, sin embargo la expresión del gen que produce la enzima fetal argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato liasa es baja, requiriendo el influjo positivo del cortisol de niño, el cual no alcanza suficientes niveles en los prematuros. Durante el periodo de lactancia, la mayor fuente de arginina es la biosíntesis intestinal a partir de la citrulina. A medida que pasan los meses, la actividad de estos dos enzimas (argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato

TABLA I. ENZIMAS Y METABOLITOS RELACIONADOS CON LA ARGININA

Enzima	Metabolito	Función
Óxido nítrico sintasa	Óxido nítrico	Relajación del endotelio, mediador de respuesta inmune
Arginasa	Ornitina	Mantenimiento del ciclo de la urea Producción de colágeno
Arginina descarboxilasa	Agmatina	Señalización tisular, neurotransmisión, inhibición de proliferación celular
Arginina: glicina aminotransferasa	Creatina	Actividad ATPasa, liberación de neurotransmisores, homeostasis del calcio

liasa) disminuye hasta hacerse indetectable a nivel intestinal. En este momento existe una transición a la vía (eje riñón-intestino), en el cual la citrulina es producida en las células epiteliales del intestino delgado, a partir de la glutamina y el glutamato. Esta citrulina es secretada al torrente sanguíneo y el riñón extrae esta citrulina del torrente sanguíneo produciendo arginina a nivel del túbulo proximal. Por otra parte la secuencia de la conversión de ornitina a citrulina y a arginina no ocurre en el eje riñón-intestino, sino en el ciclo de la urea.

El ciclo de la urea esta compuesto por 5 enzimas: carbamil fosfato sintetasa 1, ornitintrascarbamilasa, argininosuccinato sintetasa, argininosuccinato liasa y arginasa. Como curiosidad las únicas células que poseen estos 5 enzimas del ciclo son los hepatocitos periportales.

La arginasa desdobra a este aminoácido en urea y ornitina, mientras que la óxido nítrico sintetasa genera óxido nítrico. La óxido nítrico sintetasa tiene tres isoformas, siendo la tipo 2 la que se activa por citoquinas proinflamatorias y endotoxinas, de forma que la producción de óxido nítrico aumenta en las situaciones de estrés (isoforma inductiva)³. En condiciones normales predomina la actividad de la arginasa y la producción de metabolitos relacionados con la ornitina, en situaciones clínicas de estrés (sepsis, cirugía, fiebre, traumatismos, quemaduras, etc.), prevalece la expresión de la isoforma tipo 2 y la producción de óxido nítrico.

La arginina está implicada en una gran cantidad de vías fisiológicas. Este aminoácido presenta efectos secretagogos, especialmente de la hormona del crecimiento, la insulina, la prolactina y el glucagón. Además, tiene la capacidad de actuar como precursor de la síntesis de ornitina, que es el sustrato de la síntesis de poliaminas, prolina y glutamato. Por otra parte, ha demostrado incrementar la cicatrización de heridas, mejorar la función inmunológica celular y actuar en el ciclo de la urea. En el ciclo de la urea, además de eliminar nitrógeno en forma de urea, produce agmatina (relacionada con la señalización celular y la neurotransmisión) y creatina (relacionada con la liberación de neurotransmisores y la actividad ATPasa). No podemos olvidarnos que la arginina es el único precursor del óxido nítrico; esta sustancia es un potente vasodilatador que interviene en la regulación de la circulación sistémica y esplácnica⁴. En la tabla I a modo de resumen se muestran los 4 enzimas más importantes, así como los metabolitos con sus principales funciones.

Realizando una revisión global de las funciones de la arginina en las diferentes vías metabólicas, podríamos resumirlas por tanto en:

- Síntesis de óxido nítrico.
- Detoxificación de amonio.
- Síntesis de creatina.
- Regulación de la homeostasis.

En cuanto a la síntesis de óxido nítrico, debemos recordar que este óxido es un factor relajante del

endotelio, presentando funciones como neurotransmisor, mediador de la respuesta inmune y funciona como una señal de transducción molecular. Las diferentes isoformas de la óxido nítrico sintasa presentan un sitio de unión a la arginina, que la convierte en óxido nítrico y citrulina.

Con respecto al papel en la detoxificación de amonio, la arginina juega un papel esencial, siendo indispensable para que el amonio se detoxifique a través de esta vía. Su participación en esta vía se debe a que la arginina es un activador alostérico de la N acetil glutamato sintetasa, el cual activa alostericamente la carbamil fosfato sintetasa. Un segundo proceso lo genera la arginina al entrar en el hígado vía porta y metabolizarse a través de la arginasa mitocondrial, produciendo citrulina y aspartato, potenciado el ciclo de la urea.

En estos momentos, el papel de la creatina a nivel del sistema nervioso central se ha revelado como muy importante. De este modo la creatina actúa activando la ATPasa Na-K, la homeostasis del calcio, la liberación de neurotransmisores, así como el mantenimiento de los potenciales de membrana. Esta acción a nivel del sistema nervioso central es todavía más importante en el desarrollo embrionario y en el crecimiento axonal de los niños. El aminoácido arginina, dona grupos guanidino, que combinados con glicina producen la creatina.

Con respecto al último papel de la arginina, en la regulación de la homeostasis, es realizado actuando sobre enzimas de su propio metabolismo. Por ejemplo, los niveles elevados de arginina inhiben la actividad de los enzimas (argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato liasa). También en situaciones de concentraciones elevadas, se produce una disminución en el RNA-m de la óxido nítrico sintasa inducible.

>>INDICACIONES CLÍNICAS

La utilidad de este aminoácido puede tener gran relevancia en nuestra práctica clínica, pudiendo centrar los estudios que han evaluado sus implicaciones terapéuticas en trabajos en pacientes quirúrgicos, en pacientes críticos, en úlceras por presión y en otras posibles indicaciones.

Pacientes críticos y quirúrgicos

En los dos primeros apartados se utilizan fórmulas de nutrición enteral suplementadas con arginina. Debemos recordar que en la práctica diaria las fórmulas de nutrición artificial que utilizamos habitualmente no poseen arginina o la incluyen en pequeñas cantidades (menos de 0,5-1 g por litro de fórmula). Algunas fórmulas inmunomoduladoras si que están suplementadas con este aminoácido (tabla II), la arginina está presente en unas concentraciones que oscilan desde 0,45 g/100 ml a 1,47 g/100 ml.

En la actualidad existe una presentación de un módulo en polvo de L-Arginina en sobres, que contienen 7 g de L-arginina y otra presentación en vial que incluye 7 g por vial (tabla III). Existen también unos suplementos que han sido comercializados con la indicación de tratamiento de las úlceras por presión, fundamentadas en la suplementación con arginina (tabla IV).

Respecto a la dosis a utilizar, debemos recordar que en la dieta normal la arginina representa el 5,4% de la proteína ingerida a partir de los alimentos. En los trabajos con nutrición artificial la dosis empleada va desde 10 g a 30 g al día. No obstante debemos tener en cuenta que con dosis elevadas podemos aumentar la tasa de episodios de diarrea y no debemos olvidar la posibilidad de episodios de mielolisis pontina al aumentar la natriuresis inducida por el óxido nítrico.

El primer grupo de estudios que vamos a evaluar son los relacionados con los pacientes sometidos a cirugía y pacientes críticos. Sin embargo es difícil evaluar la eficacia de la arginina en este tipo de trabajos, ya que la mayor parte de ellos han sido realizados con fórmulas que incluían varios inmunonutrientes. Uno de los trabajos más precoces que se realizaron con arginina son los del grupo de Daly⁵ en pacientes tras cirugía mayor. La nutrición suplementada con arginina producía una recuperación más rápida de la función de los linfocitos T.

Posteriormente aparece otro trabajo⁶ en que se compara la respuesta en pacientes críticos, 20 de ellos con una fórmula enteral enriquecida con arginina y 17 con una dieta estándar. No detectan diferencias clínicas aunque demuestran que es bien absorbida y que se metaboliza fundamentalmente a ornitina. Otro trabajo realizado en

TABLA II. PREPARADOS COMERCIALES CON ARGININA EN SU COMPOSICIÓN

Nombre comercial	Kcal/ml	Proteínas (gr/100 ml)	Grasas (gr/100 ml)	Carbohidratos (gr/100 ml)	Arginina (gr/100 cc)
Alitraq	1	5,27 42% péptido	1,5 53% MCT	16,4	0,45
Impact	1	5,6	2,76 27% MCT	13,4	1,25
Impact 1.5	1,5	8,4	6,9	14	1,87
Impact glutamina	1,3	7,8	4,3	15	1,63
Pentaset intensive (*)	1,25	6,22	4,86 40% MCT	13,58	0,63
Perative	1,3	6,7	3,7 40% MCT	17,7	0,85
Cubison	1	5,6	4,4	15,5	0,84
Cubitan	1,25	9,8	3,6	13,58	1,47
Crucial	1,5	9,4	6,76	13,5	1,2
Immun Aid	1	8	2,2	12	1,4
Intensical	1,3	8,1	4,2	12	2

* Retirado del mercado.

TABLA III. MÓDULOS DE ARGININA

100 g	Resource Arginaid (sobres 7 g)	Arginina NM (vial 5 g/20 ml)
Kilocalorías	238	400
Proteínas (g)	71	99
L Arginina (g)	71	99
Hidratos de carbono (g)	3,6	0
Lípidos	0	0

pacientes críticos politraumatizados mostraron cómo con una fórmula enteral con varios nutrientes inmunomoduladores, incluyendo

arginina (ImmunAid), disminuía las complicaciones sépticas eran menores (22% vs. 43%)⁷. Posteriormente aparece un trabajo de⁸, también con una fórmula mixta enriquecida en arginina (ImmunAid), donde se demuestra también una menor tasa de infección en general (31% vs. 65%) y especialmente de abscesos intraabdominales (6% vs. 35%), por lo que observan menor consumo de antibióticos, menor estancia de UCI y en toda la hospitalización, con el consiguiente menor costo económico.

Otro grupo de trabajos con una fórmula mixta enriquecida con arginina (Impact®), pero también con ácidos grasos omega 3 y ácido ribonucleico, han sido realizados en pacientes críticos. En un trabajo multicéntrico⁹ con 200 pacientes con soporte enteral, en concreto sólo 85 pacientes recibieron al menos 5.750 cc de nutrición enteral

TABLA IV. SUPLEMENTOS CON INDICACIÓN EN ÚLCERAS POR PRESIÓN

100 kcal	Cubitan	Impact	Clinutren Repair
Kilocalorías (ml)	1,25	1	1,25
Proteínas (g)	8	5,5	9,3
Arginina (g)	1,2	1,1	0,37
Zinc (mg)	3,6	1,5	3,04
Vitamina C (mg)	100	6,6	100
Vitamina A (ug)	95,2	98,5	60
Vitamina E (mg)	15,2	1,3	6

en total, siendo este subgrupo el que presentó beneficios. No obstante, el grupo con fórmula mixta presentó menos días de hospitalización, pero sólo significativo en el subgrupo que tolera la nutrición enteral. Otro trabajo similar realizado en nuestro país con la misma fórmula mixta enriquecida con arginina¹⁰, no se encuentran diferencias significativas, aunque como el trabajo anterior encuentran menor incidencia de neumonías (12% vs. 21%) y mayor de mortalidad (12,5% vs. 7,1%).

Otro trabajo¹¹, utilizando también Impact[®], no observó diferencias en cuanto a la incidencia de neumonía o infecciones en general, aunque sí menos días de hospitalización de forma significativa en el subgrupo que recibe mayor cantidad de nutrición enteral y una mayor tendencia a la mortalidad (48% vs. 44%). Un grupo español¹², con la misma fórmula observa una menor mortalidad (19,1% vs. 32,2%).

También existen trabajos en pacientes sometidos a cirugía mayor programada; éste es el grupo de estudios con mayor número de pacientes, y en la mayoría realizados con la misma fórmula inmunomoduladora (Impact[®]). Existe un grupo de trabajos que ha estudiado esta fórmula en el postoperatorio. En todos los casos se observó una reducción de las infecciones postoperatorias e incluso de la estancia hospitalaria¹³⁻¹⁸. Existen también trabajos que han evaluado esta misma fórmula con administración pre y postoperatoria^{19,20}, detectándose menor tasa de infecciones y de complicaciones de la herida, apareciendo

beneficios incluso en pacientes bien nutridos. Como en los trabajos realizados en pacientes críticos, en este grupo de pacientes también se utilizan fórmulas con varios inmunonutrientes, por ello es difícil extraer conclusiones de manera aislada con respecto a la arginina.

Nuestro grupo²¹⁻²³ ha comparado los efectos postoperatorios de una dieta enriquecida exclusivamente con arginina y fibra frente a una estándar en pacientes con cirugía de cabeza y cuello. Los resultados son esperanzadores en cuanto a una menor incidencia de fístulas, con una buena tolerancia de la dieta sin presentar una mayor tasa de diarreas. Otros autores con fórmulas mixtas²⁴ han mostrado beneficios en la cicatrización de pacientes intervenidos de cáncer de estómago.

A pesar de todos estos datos esperanzadores, la utilización de las fórmulas enriquecidas en arginina se situó bajo sospecha para pacientes críticos desde la aparición de las Guías Canadienses²⁵. Los efectos negativos de estas fórmulas en pacientes críticos pueden ser debidas a un aumento no controlado en los niveles de óxido nítrico secundario al aumento de la producción de este a partir de la arginina, que produciría una inestabilización hemodinámica y una alteración de la respuesta inmune. Esta corriente de opinión se ha mantenido en estos años, de este modo la revisión de Davies²⁶, tras analizar las guías canadienses, nueva-zelandesas y las europeas, recomienda la no utilización de fórmulas inmunomoduladoras en pacientes con sepsis severa. Jones et al.²⁷ recomiendan en su última revisión la utilización de fórmulas enriquecidas en antioxidantes, omega 3 y glutamina en pacientes críticos, sin embargo no recomiendan la utilización de arginina al no disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes e incluso poderla aumentar en determinadas circunstancias.

Pacientes con úlceras por presión

Las úlceras por presión se definen como un área de daño localizada en la piel y en los tejidos subyacentes causados por la presión, fricción o combinación de ambos²⁸. La prevalencia de esta patología oscila entre un 3 a un 70%, dependiendo de variables como el tipo de paciente, la patología de base, la presencia de diabetes y/o arteriopatía, la movilidad, el tipo de institución en la que esta ingresado, etc.²⁹.

La presencia de úlceras por presión se asocia con un incremento de la morbi-mortalidad. Existe entre 4 y 6 veces más riesgo de muerte en un paciente con úlcera por presión³⁰. La calidad de vida también se ve afectada por el dolor, exudación, modificación de la imagen corporal, así como la limitación en la movilidad que pueden producir estas lesiones. Las complicaciones infecciosas son más frecuentes, necesitando más días de hospitalización³¹. Por ello, las consecuencias económicas son enormes, el coste anual de tratar las úlceras por presión en Gran Bretaña se calcula en uno 1.065 millones de euros y en EEUU de 2,4 billones de euros³².

Los mecanismos por los que la situación nutricional está implicada en el riesgo y evolución de las úlceras por presión son variados. En primer lugar, por la reducción del aporte de nutrientes al mantenimiento y reparación de los tejidos; en segundo lugar, por la disminución de la masa grasa con su efecto almohadilla, y, en tercer lugar, por la reducción de la actividad física, disminución de la motilidad y presencia de edema.

El correcto aporte de macro y micronutrientes es, por tanto, importante en esta patología. En principio es preciso un aporte hiperproteico, que puede oscilar desde los 1,2 a 1,5 g de proteína/kg de peso ideal, lo que representa aproximadamente un 20% de las necesidades calóricas. Durante los procesos de cicatrización se incrementa la síntesis de proteínas en la zona de la herida. Si existe un déficit de aminoácidos, se reduce la síntesis de proteínas. Un ejemplo de esta situación es el aminoácido arginina, demostrándose que durante la cicatrización puede convertirse en un aminoácido esencial³³. Se ha demostrado que dosis de arginina entre 17 y 24 g al día mejoran el depósito de colágeno en las heridas³⁴. Con respecto al aporte de hidratos de carbono, se recomiendan que representen entre un 55 y 60% del aporte calórico total y con un alto aporte de hidratos de carbonos complejos. Los objetivos de este aporte son múltiples; en primer lugar aportar calorías a los pacientes para evitar el consumo de proteínas endógenas. En segundo lugar, la presencia de hidratos de carbono de absorción lenta permite que la glucemia no sea tan elevada y no se produzcan fenómenos de glicosilación proteica. Estos fenómenos de glicosilación pueden empeorar el transporte de vitamina C al interior de las células e inhibir la proliferación

de fibroblastos, produciendo un empeoramiento en la cicatrización de las heridas³⁵.

Con respecto a las grasas, deben representar un 20-25%, son importantes en los procesos de cicatrización al vehicular ácidos grasos esenciales como los ácidos linoleico y linolénico, componentes fundamentales de las membranas celulares, sobre todo en una situación de alto recambio tisular como es la cicatrización de una úlcera. Tampoco debemos olvidarnos que los ácidos grasos de la serie omega 3, presentan fenómenos antiinflamatorios, inmunomoduladores y vasodilatadores, todos importantes para los procesos de cicatrización³⁶. Con respecto a las vitaminas y minerales, con los conocimientos fisiológicos que tenemos en la actualidad, existen una serie de ellas que presentan un gran interés (vitamina C, vitamina E, Vitamina A, vitamina K, hierro, cobre y zinc). No obstante el nutriente que más interés despierta es la arginina, sin embargo los trabajos relacionados con las úlceras de presión, en la mayor parte de ellos se han utilizado zinc y vitamina C. Por tanto existen escasos trabajos que evalúen el papel de la administración de arginina en este tipo de pacientes, y además nunca de manera aislada. En el trabajo de Frías Soriano et al.³⁷ se trataron 39 pacientes con úlceras de presión estadio III y IV, en una sola rama de intervención con un suplemento que contenía 3 g de arginina, 250 mg de vitamina C, y 9 mg de zinc, mostrando una reducción del 29% del tamaño de la úlcera, con una reducción significativa de la exudación y del tejido necrótico. En el trabajo de Desneves³⁸, se randomizaron 16 pacientes con úlceras por presión con estadios II, III y IV en cada grupo, recibiendo el primer grupo una dieta estándar del Hospital, el segundo grupo una dieta estándar junto a un suplemento hiperproteico y energético y el tercer grupo la dieta estándar junto a un suplemento hiperproteico y energético enriquecido en arginina 9 g, vitamina C 500 mg y zinc 30 mg. Mostrando sólo mejoría estadísticamente significativa en los procesos de cicatrización de la úlcera el grupo con el preparado enriquecido [puntuación PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing)].

En un metanálisis³⁹ se han evaluado 15 trabajos de los cuales 8 son ensayos randomizados, donde se demuestra como los suplementos orales (250-500 kcal) durante 2-26 semanas se asocian con un incidencia baja de desarrollar úlceras por presión (0,75; IC95% 0,62-0,89) en pacientes

de alto riesgo. Este trabajo con respecto a los estudios de prevención secundaria, señala que dado la heterogeneidad de los suplementos utilizados sólo se puede comentar que analizados individualmente los diferentes diseños, los preparados enriquecidos en algunos nutrientes parecen ser superiores que los preparados estándar.

Patologías misceláneas

Para finalizar debemos recordar que existe un grupo de patologías con menor prevalencia que las anteriores que precisan en su tratamiento la suplementación con arginina (tabla 5), como por ejemplo: enfermedades del ciclo de la urea, intolerancia lisinúrica, defecto del transporte de creatina, aciduria glutárica tipo I, deficiencia de guanidinoacetatoaminotransferasa, hipertensión pulmonar, asma, encefalopatía mitocondrial y enterocolitis necrotizante.

Con respecto al ciclo de la urea, en todos los pacientes que presentan esta metabolopatía, excepto en los que presentan un déficit de arginasa, la arginina es un aminoácido esencial. En estos pacientes la suplementación con arginina, restaura la detoxificación de amonio, la producción de óxido nítrico y la producción de creatina, así como un aumento de la síntesis de proteínas. Podríamos incluso dar una equivalencia detoxificadora de la arginina administrada, así en el déficit de argininsuccinatosintasa, la administración de un mol de arginina elimina un mol de nitrógeno, en el caso del déficit de argininsuccinatosintasa cada mol de arginina elimina dos moles de nitrógeno⁴⁰. Con respecto a la dosis utilizada, depende de la edad del paciente y del déficit enzimático existente. Pudiendo oscilar las dosis entre 100 y 700 mg/kg de peso y día.

Con respecto a los déficits de creatina, se han descrito tres deficiencias. Un defecto del transporta-

TABLA V. PATOLOGÍAS CON INDICACIÓN CLÍNICA DE ARGININA

Enfermedad	Implicaciones
Enfermedad ciclo de la urea	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa el aporte de nitrógeno • Incrementa el flujo de urea • Se adecúa la producción de creatinina • Se adecúa la producción de NO
Intolerancia lisinúrica	<ul style="list-style-type: none"> • Se restaura la función del ciclo de la urea
Alteraciones vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • En neonatos con hipertensión pulmonar, no obstante a largo plazo no se mantiene la dilatación
MELAS (Mithochondrial Encephalopathy, Latic Acidosis and Stroke-like episodes)	<ul style="list-style-type: none"> • Se mejora la función endotelial • Disminuye la severidad de los episodios encefálicos
X- defecto transporte de creatinina	<ul style="list-style-type: none"> • Sirve de sustrato para la producción de creatinina en el SNC al ser transportada a través de la BHE por el transportador catiónico y (+)
Asma	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de óxido nítrico para mantener el tono broncodilatador • Problema, se activa vía de síntesis de ornitina, prolina y poliaminas con remodelado bronquial
Aciduria glutárica tipo I por defecto de glutarylCoA dehidrogenasa	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición competitiva del transporte de la l-lisina a través del transportador y +
Enterocolitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none"> • Se restaura la producción de NO • Se incrementa la estabilidad vascular

dor de creatina (ligado a X) y dos deficiencias enzimáticas (argininglicina aminotransferasa (AGAT) y la guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT)). En los pacientes con déficit de GAMT, se acumula la guanidinoacetato, siendo este metabolito tóxico a nivel cerebral y por tanto tenemos que limitar la ingesta de arginina. En los pacientes con el déficit de transporte, debemos administrar arginina, pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica (transportador y+), supliendo de esta manera el transporte de creatina⁴¹.

La aciduria glutárica tipo I se produce por un déficit de glutaril-coA deshidrogenasa con afectación cerebral. El tratamiento de elección de esta patología para evitar a nivel cerebral la acumulación de ácidos dicarboxílicos tóxicos, es la limitación dietética de lisina y triptofano. Sin embargo la respuesta a esta terapia es parcial. Si repasamos la fisiología de estos aminoácidos, el transporte a través de la barrera hematoencefálica se realiza por el sistema transportador y+, pudiendo competir en este transportador la arginina, de este modo la suplementación con arginina produciría una disminución en el transporte de lisina y triptofano⁴².

Otra posible utilidad de este aminoácido es la que aprovecha su papel vasodilatador a través de la producción de óxido nítrico. De este modo en algunos protocolos se ha evaluado su utilidad en la hipertensión pulmonar⁴³, el problema es la ausencia de acción a largo plazo. Este papel dilatador también se ha investigado en los pacientes con asma. En este grupo de pacientes, la actividad arginasa está aumentada, sugiriendo una disminución de la disponibilidad de arginina en los pacientes asmáticos, al menos a nivel tisular, lo cual puede producir en el tono broncodilatador basal. Sin embargo, una consecuencia del incremento de aporte de arginina en pacientes asmáticos es la producción de ornitina, el cual es precursor de poliaminas y prolina, esto produce un aumento en la síntesis de colágeno y de la proliferación celular, produciendo un remodelado bronquial que contrarrestaría la broncodilatación generada por el óxido nítrico⁴⁴.

Los desordenes que aparecen en la patología MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios cerebrovasculares) pueden responder a la suplementación de arginina. De este modo la administración de arginina en estos

pacientes durante los episodios cerebrovasculares han demostrado mejorar la microcirculación y disminuir el daño secundario a la isquemia. También se ha demostrado en un protocolo de prevención, la disminución de la severidad y frecuencia de episodios cerebrales en una serie de 24 pacientes con MELAS. A pesar de estos resultados, no está claro el mecanismo biológico de esta acción preventiva. En parte se podría explicar por la modulación arterial que genera la administración de arginina, ya que los pacientes con MELAS presentan alteraciones de la vasodilatación cerebral. Otra posible acción es la detoxificación que produce la arginina a través del transporte y+, disminuyendo la acumulación de radicales oxidantes (peroxinitritos).

La última patología que nos queda por evaluar es la enterocolitis necrotizante en prematuros. La enterocolitis necrotizante está relacionada con múltiples factores como la isquemia, la inmadurez del prematuro, las infecciones o incluso las nutriciones hiperosmolares, produciendo todo ello una alteración en la vascularización intestinal del prematuro y la consiguiente necrosis. Una hipótesis de trabajo es suplementar a estos niños con arginina para aumentar la síntesis de óxido nítrico. Recientemente se ha realizado una revisión Cochrane⁴⁶ que ha mostrado como un protocolo suplementado en arginina frente a placebo produce una disminución en el riesgo de presentar un cuadro de enterocolitis necrotizante (reducción del riesgo 0,24 (CI95% 0,1-0,61).

>>CONCLUSIONES

En resumen, la suplementación de este aminoácido en fórmulas de nutrición artificial puede ser útil en pacientes sometidos a cirugía tumoral, incidiendo en una menor tasa de infecciones y de complicaciones locales en la herida quirúrgica, no obstante es preciso evaluar la dosis que debemos administrar y el tiempo necesario de administración. En los pacientes críticos, probablemente dependiendo de la fase hemodinámica en la que se encuentre el paciente su uso podría aumentar la mortalidad, por ello se contraindica en pacientes con sepsis severa. En los pacientes críticos en fase hemodinámicamente estable, probablemente su administración produzca beneficios al disminuir la estancia hospitalaria y la tasa de infecciones. Con respecto a las úlceras

por presión, los estudios que evalúan de manera aislada la administración de la arginina son escasos, no obstante su papel en la cicatrización de estas heridas es prometedor.

No debemos olvidarnos de patologías metabólicas como las enfermedades del ciclo de la urea, la aciduria glutárica tipo I, donde el único tratamiento que existe es la suplementación con arginina. Incluso patologías, donde las terapias convencionales presentan poca utilidad, y la administración de arginina puede convertirse en

una esperanza para estos pacientes (hipertensión pulmonar crónica y MELAS).

Por otra parte existen áreas de trabajo prometedoras como son los pacientes quemados, con unos requerimientos anabólicos extraordinarios o incluso los pacientes con disfunción eréctil, donde la arginina se transforma en un gran donante de óxido nítrico y puede mejorar la tasa de erecciones. Por todo ello en estos próximos años nos esperan avances muy interesantes en el campo de la suplementación de arginina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schloerb PR. Immune-Enhancing diets: Products, components, and their rationales. *JPEN* 2001; 25: S3-S7.
2. Deutz NEP. The 2007 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Amino acids between and within organs. The glutamate-glutamine-citrulline-arginine pathway. *Clin Nutr* 2008; 27: 321-327.
3. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 2002; 87: S121-132.
4. Muscara MN, Wallace JL. Nitric Oxide. The therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am J Physiol* 1999; 276: G1313-6.
5. Daly JM, Reynolds J, Thom A, Kinsley L, Dietrick-Gallagher M, Shou J, Ruggieri B. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988; 208: 512-522.
6. Chandra RK, Tejpar S. Diet and immunocompetence. *Int J Immunopharmac* 1983; 5: 175-180.
7. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH, Koruda MJ, Baker CC, Barbul A. Clinical benefits of an immune enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994; 37: 607-615.
8. Kudsk KA, Minaard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, Dickerson RN, Fabian TC. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996; 224: 531-540.
9. Bower RH, Cerra FB, Bershady B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, Van Buren CT, Rothkopf MM, Daly JM, Adelsberg BR. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 436-449.
10. Rodrigo Casanova MP, García Pena JM. The effect of the composition of the enteral nutrition on infection in the critical patient. *Nutr Hosp* 1997; 12: 80-84.
11. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized double blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. *Crit Care Med* 1998; 26: 1164-1172.
12. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sánchez-Segura JM, Farre M, Brig. DJ. An immune enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643-648.
13. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin PH. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega 3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67.
14. Daly JM, Weintraub FN, Shov J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221: 327-338.
15. Braga M, Vignoli A, Gianotti L, Cestari A, Profili M, Carlo VD. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 105-112.
16. Schilling J, Vranjes N, Fierz W, Joller H, Gyurech D, Ludwig E, Marathias K, Geroulanos S. Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide-enriched enteral feeding: A randomized, prospective comparison with standard enteral and low calorie/low fat IV solutions. *Nutrition* 1996; 12: 423-429.

17. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, Joosten U, Frei A, Kemen M. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1489-96.
18. Heslin MJ, Latkney L, Leung D, Brooks AD, Hochwald SN, Pisters PWT, Shike M, Brennan MF. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226: 567-580.
19. Senkal M, Zumbobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M. Outcome and cost effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: A prospective, randomized study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-1316.
20. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 428-433.
21. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (11): 1126-9.
22. De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Arranz M, Aller R. Effect of c-reactive protein and interleukins blood levels in postsurgery arginine enhanced enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (1): 96-9.
23. De Luis DA, Izaola O, Aller R. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1505-1508.
24. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer.
25. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P and the Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Adult Patients. *JPEN* 2003; 27: 355-73.
26. Davies AR. Practicalities of nutrition support in the intensive care unit. Current Opinion in *Clin Nutr and Metabolic Care* 2007; 10: 284-290.
27. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 215-222.
28. EDUAP (European Pressure Ulcer Advisory Panel), 2004. Pressure Ulcer Treatment Guidelines. <http://www.epuap.org/gltreatment.html>.
29. Tannen A, Dassen T, Bours G, Halfens R. A comparison of pressure ulcer prevalence: concerted data collection in the Netherlands and Germany. *Int J Nurs Stud* 2004; 41: 607-612.
30. Allman RM, Laprade CA, Noel LB, Walker JM, Moorer CA, Dear MR, et al. Pressure sores among hospitalized patients. *Ann Int Med* 1986; 105: 337-342.
31. Fox C. Living with a pressure ulcer: a descriptive study of patients experiences. *Br J Community Nurs Wound Care* 2002; S10: 12-14.
32. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Consequences of disease related malnutrition. In: Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-Related Malnutrition: An Evidence Based approach to Treatment. CABI Publishing, Wallingford, Oxon UK, 2003, pp. 113-155.
33. De Luis DA, Aller R, Izaola O. Arginina: un viejo amigo, a debate. *Formacion Continuada Metabolismo y Nutrición* 2005; 1: 40-45.
34. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT. Arginine enhances wound healing and lymphocytes immune responses in humans. *Surgery* 1990; 108: 331-337.
35. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of 1-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 135-141.
36. Mayes T, Gottschlich MM. Burns and Wound Healing. In: The Science and Practice of Nutrition Support: A case Based Core Currículo. Kendall/Hunt Publishing Co., Iowa, 2001, pp. 391-420.
37. Frias Soriano L, Lage Vazquez MA, Perez Portabella C, Xandri Graupera JM, Wouters Wesseling, Wagenaar L. The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers. *J of Wound Care* 2004; 13: 319-323.
38. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 979-987.
39. Stratton R, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, Elia M. Enteral nutrition support in prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2005; 4: 422-450.
40. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF. Neonatal pulmonary hypertension-urea cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med* 2001; 344: 1832-1838.
41. Braissant O, Henry H, Loup M, Eilers B, Bachmann C. Endogenous synthesis and transport of creatine in the rat brain; an in situ hybridization study. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 86: 193-201.

42. Kolker S, Saber W, Surtees RA, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidaemias- a role for blood – brain barrier. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 701-704.
43. McCaffrey MJ, Bose CL, Reiter PD, Stiles AD. Effect of L arginine infusión on infants with persistent pulmonary hipertensión of the newborn. *Biol Neonate* 1995; 67: 240-243.
44. Zimmermann N, King NE, Laporte J. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma patogénesis. *J Clin Invest* 2003; 111: 1863-1874.
45. Koga Y, Akita Y, Nishioka J. L-arginine improves the symptoms of stroke like episodes in MEALS. *Neurology* 2005; 64: 710-712.
46. Sha P, Sha V. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 3: CD004339.

[r e v i s i ó n]

Importancia de la gestión en nutrición clínica. Visión personal

J. Álvarez Hernández

Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". Prof. Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Palabras clave

gestión clínica, producción, eficiencia, calidad, costes, unidad de nutrición clínica

>> RESUMEN

El ritmo precipitado de los avances tecnológicos en sanidad desde la segunda mitad del siglo XX, su elevado coste y la limitación de recursos han modificado nuestro actual escenario sociosanitario. Por todo esto nadie duda en la actualidad de la conveniencia de incorporar la gestión a la vida de los servicios sanitarios.

Debemos entender la gestión clínica como un mestizaje del conocimiento médico y empresarial. El concepto actual de hospital público ha cambiado. Hoy se define como una empresa de utilidad pública para la promoción de la salud, con factores

de producción (personal sanitario, equipamientos e instalaciones) y obtención de productos que son las mejoras en la salud de los pacientes (producto único y a la vez diferente). Dos determinantes fundamentales de esta producción son la calidad y los costes. Conseguir un adecuado consumo de recursos establece una relación eficiente entre ambos, y forma parte del ejercicio de la mejora continua de la calidad.

Mejorar la producción de nuestro centro, o más en concreto, de nuestra Unidad de Nutrición Clínica y Dietética (UNCD) exige desarrollar estrategias de gestión que consideren la calidad asistencial, los costes de las actividades desarrolladas en nuestras unidades y utilicen herramientas de gestión como los sistemas de información.

Los clínicos tenemos el deber moral y ético de participar activamente en la gestión de los recursos, ya que somos los responsables de su asignación de forma significativa. Por esto creemos que es imprescindible la implicación de los profesionales sanitarios en las estrategias de gestión, que posibiliten el proceso del cambio como en cualquier empresa.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 94-108

Key words

clinical management, production, efficiency, quality, cost, clinical nutrition unit

>> ABSTRACT

The rushed pace of technological advances in health sciences from the second half of the 20th century, their high cost, and resources limitation have modified our current social and health care scenery. So for, everybody agrees in the convenience of incorporating management to health care services.

We must understand clinical management as a mixture of medical knowledge and business knowledge. The current concept of a public hospital has changed.

Today it is defined as a public utility enterprise for health promotion with production factors (health care personnel, equipments, and facilities), and products such as patient's health improvement (a unique and different product). Two key determinants of this type of production are quality and costs. In order to achieve an adequate resource consumption it is necessary to establish an efficient relationship between the two of them, since they are part of continuous quality improvement.

Improving the production at our centre, or in particular, at our Clinical Nutrition and Dietetics Unit, entails the development of management strategies that take into account health care quality, the costs of the activities performed at our units, and the use of management tools such as information systems. We as clinicians have the moral and ethical duty of actively participate in resource management since we are significantly responsible for its allocation. Therefore, we believe that the implication of health care professionals in management strategies is essential, making possible in this way the process of change as in any other enterprise.

Nutr Clin Med 2009; III (2): 94-108

Correspondencia

J. Álvarez Hernández. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". Alcalá de Henares. Madrid. E-mail: julia.alvarez@telefonica.net

>>INTRODUCCIÓN

Los cambios sociodemográficos y tecnológicos, acaecidos en sanidad en los últimos 50 años han modificado el escenario sociosanitario de manera determinante, obligando a promover también importantes cambios entre los profesionales implicados. Uno de los condicionantes esenciales al que se enfrenta en la actualidad la sanidad en los países de nuestro entorno es su dimensión económica.

En el crecimiento de los costes sanitarios han sido implicados varios factores, pero me gustaría considerar especialmente dos de ellos. Por un lado, el desarrollo tecnológico espectacular que la medicina ha sufrido en todas sus disciplinas desde la segunda mitad del siglo XX hasta nuestros días y que resulta muy difícil de soportar económicamente. Y por otro, el envejecimiento de la población, que se ha convertido en una amenaza al "estado del bienestar" por el aumento en el consumo de recursos sociosanitarios y la reducción del número de sujetos capaces de soportar el sistema con sus contribuciones a la creación de estos recursos. Estas dos circunstancias constituyen un importante desafío para el Sistema Sanitario de nuestro país.

Los expertos en materia económica sanitaria conocen que nos movemos en un ambiente que se caracteriza por la escasez de recursos, pero también saben, que por mucho que aumentemos los recursos siempre resultarán insuficientes para cubrir todas las demandas en relación a las nuevas

modalidades diagnóstico-terapéuticas. Por esto, las políticas de control del gasto sanitario son una realidad en todos los países que obligan, en primer lugar, a racionalizar los recursos para no tener que racionarlos.

>>SISTEMAS DE SALUD

La existencia cronológica de las personas está limitada por el nacimiento y la muerte. En ambos acontecimientos el individuo utiliza el sistema sanitario y tiende a distanciar lo más posible ambos extremos intentando vivirlos con el máximo de felicidad. La Organización Mundial de la Salud en 1948, en su carta fundacional definió la salud como el completo bienestar físico, psíquico y social, y no simplemente la ausencia de enfermedad. Subjetivamente esta sano quien se siente bien, sin síntomas patológicos. Objetivamente, el sistema sanitario intentará descubrir los signos que cuantifiquen su grado de patología¹.

Los sistemas de salud de los países desarrollados se reparten entre dos modelos: el aseguramiento obligatorio y el servicio nacional de salud, con la excepción de los EEUU que dejan al mercado intervenir, pero con dos programas federales que cubren las necesidades de las personas mayores y de los ciudadanos sin recursos².

La característica fundamental de la intervención pública es la *equidad* en el acceso y la *cobertura*

universal, pero somos conscientes que también presenta desventajas en comparación con un modelo de intervención privado (tabla I). No podemos obviar el debate académico y político sobre la ineficacia e ineficiencia de una administración pública despilfarradora e insensible a las necesidades de los ciudadanos.

Por todo esto y para preservar la continuidad del sistema público, son muchos los expertos que piensan que se precisan cambios en la gestión sanitaria que nos permita proporcionar opciones de futuro realistas ante la evolución imparable del aumento del gasto que debe ser soportado por el Estado, en definitiva por todos y cada uno de nosotros.

Pero no podemos olvidar que la planificación debe conciliar los intereses de cuatro colectivos bien diferenciados: los ciudadanos, los profesionales sanitarios, los gestores y los propietarios de las instituciones (en nuestro caso la administración pública).

Algunas de las intervenciones propuestas en aras de mejorar la gestión sanitaria pública se ocuparían de regular tres áreas de interés para los ciudadanos pero más aún para los clínicos. Nos referimos a optimizar la educación sanitaria de la población, a la regularización y el control de las plantillas de profesionales sanitarios y al control del consumo de recursos de fármacos y tecnologías.

Creemos que las medidas reguladoras nunca deben ser entendidas como medidas punitivas o represoras. En nuestra opinión, deben ser enten-

didadas como medidas autorreguladoras que nos ayuden a mejorar la calidad de nuestra actividad permitiéndonos una adaptación continua a las necesidades del ciudadano y los conocimientos del momento. A los profesionales sanitarios nos irrita en general ser juzgados por nuestros superiores no técnicos en la materia que dominamos y tememos que se nos apliquen criterios empresariales para interpretar nuestra actividad. No nos importa establecer un debate científico-técnico con nuestros iguales (personal sanitario), hablamos el mismo lenguaje y podemos llegar a acuerdos y pactos. ¿Por qué no aprender un lenguaje común con nuestros gestores empezando a ser pequeños gestores nosotros también? La implicación de los profesionales sanitarios es esencial para mejorar nuestro sistema sanitario permitiendo desde una actitud flexible optimizar el consumo de los recursos sociosanitarios con rigor científico y criterios de justicia distributiva social.

>>GESTIÓN SANITARIA

Con todos estos argumentos, ya nadie pone en duda, la conveniencia de incorporar la gestión a la vida de los servicios sanitarios. La gestión clínica es el mestizaje del conocimiento médico y empresarial. Ha sido definida por algunos autores como un proceso en la toma de decisiones en la práctica clínica orientada a conseguir el máximo beneficio para el paciente y su objetivo es mejorar la calidad del servicio sanitario implicando a todos los profesionales que participan en su realización.

TABLA I. SISTEMA DE SALUD PÚBLICO VS PRIVADO: VENTAJAS Y DESVENTAJAS

	Ventajas	Desventajas
Servicio de Salud Público	<ul style="list-style-type: none"> • Cobertura universal • Equidad en el acceso • Gratuidad de las prestaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobre-demanda • Sobre-utilización • Escasa orientación al usuario • Falta de eficiencia
Servicio de Salud Privado	<ul style="list-style-type: none"> • Inequidad • Riesgo moral • Selección adversa de riesgos • Posible inducción de la demanda 	<ul style="list-style-type: none"> • Competencia en precios y calidad • Existencia de incentivos para profesionales • Libre elección que genera satisfacción de los usuarios

Adaptada de Del Llano Señaris¹.

Nuestra realidad social nos recuerda que la práctica clínica cotidiana se realiza en un entorno de recursos limitados y de nosotros mismos depende su correcta administración.

Diariamente elegimos los métodos diagnósticos y terapéuticos más adecuados para nuestros pacientes a la luz de las evidencias (pruebas). En otras palabras intentamos seguir la forma de hacer medicina conocida como “asistencia sanitaria basada en la evidencia” “medicina basada en la evidencia” (MBE). David Sackett, su principal promotor, la definió como “la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible, para tomar decisiones sobre el cuidado de cada paciente”³. Es evidente que este concepto hace referencia al beneficio individual del paciente en cuestión, independientemente del coste de la intervención diagnóstica o terapéutica.

La limitación de recursos, la planificación, los conceptos de eficacia, eficiencia y efectividad, en definitiva el desarrollo de la gestión sanitaria apuntan a que paralelamente a la MBE haya surgido el concepto de “medicina coste efectiva” (MCE) cuya finalidad es maximizar el bienestar del conjunto de los pacientes en un contexto de recursos escasos⁴.

Si reflexionamos sobre estos dos conceptos asumimos la dicotomía que supone la intención de conseguir el máximo beneficio para el mayor número de individuos (MCE) frente al mayor beneficio para un individuo (MBE). De la correcta interrelación entre MCE y MBE estriba conseguir una correcta Gestión Sanitaria⁵.

Por tanto, podríamos decir que un concepto fundamental en la gestión sanitaria es la **eficiencia**, ya que se considerará que la asistencia sanitaria será mejor en tanto en cuanto, sea capaz de producir los mejores resultados a un coste razonable. Para conseguir esto en la sociedad se establecen tres niveles de gestión sanitaria: La *macrogestión*, la *mesogestión* y la *microgestión*.

La *macrogestión* representa el punto de vista de la política sanitaria. El Estado interviene para aumentar la equidad y corregir las disfunciones del mercado.

La *mesogestión* o gestión de centros, interesa a los gerentes. Se realiza a través de la coordinación y

motivación de los integrantes de un centro de salud, un hospital, una aseguradora etc., en un entorno fuertemente regulado. Permite hacer valoraciones globales y establecer comparaciones entre centros, servicios etc. En su tarea se aúnan la preocupación por el presupuesto que gestiona con la cercanía de la práctica clínica diaria.

Por último, la *microgestión* precisa de la implicación de los integrantes de los centros sanitarios. Somos los clínicos los que tenemos en nuestras manos, con nuestras decisiones, la asignación del 70% de los recursos sanitarios. Esta especial circunstancia nos sitúa en una posición privilegiada para establecer la actividad asistencial, la calidad en la asistencia y la gestión de los recursos⁶. Es necesaria la estrecha interrelación de los tres niveles de gestión para construir un sistema de atención sanitaria eficiente, de calidad y justo (fig. 1).

Pues bien, la Nutrición Clínica no es ajena a esta realidad. Aún siendo una disciplina joven participa de las premisas del desarrollo de la Medicina Moderna. Una importante área de desarrollo en innovación tecnológica, como el diseño de sistemas de administración o la definición de fórmulas en nutrición enteral y en nutrición parenteral son un buen ejemplo de ello. Además ha sido capaz de crear un cuerpo de doctrina y de establecer estándares científicos que nos permiten disminuir la variabilidad en la práctica clínica entre los profesionales agrupados de forma interdisciplinar y multidisciplinar. Por todo ello los profesionales que nos dedicamos total o parcialmente a la Nutrición Clínica tenemos que participar responsablemente en la *microgestión* de esta prestación en nuestros centros.

Un buen ejemplo de esto es el desarrollo del proceso de Soporte de Nutrición Clínica y Dietética en Andalucía. Se trata de una estrategia de gestión desarrollada por un equipo multidisciplinar de profesionales de las unidades de nutrición clínica y dietética de los hospitales andaluces (médicos, bromatólogos, enfermeras, dietistas) y de otras áreas tanto hospitalarias como de atención primaria (médicos de familia, enfermas de enlace comunitarias y del hospital, dirección de servicios generales), con el apoyo técnico de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía⁷. Su objetivo fundamental es establecer unas normas de actuación entre los profesionales implicados

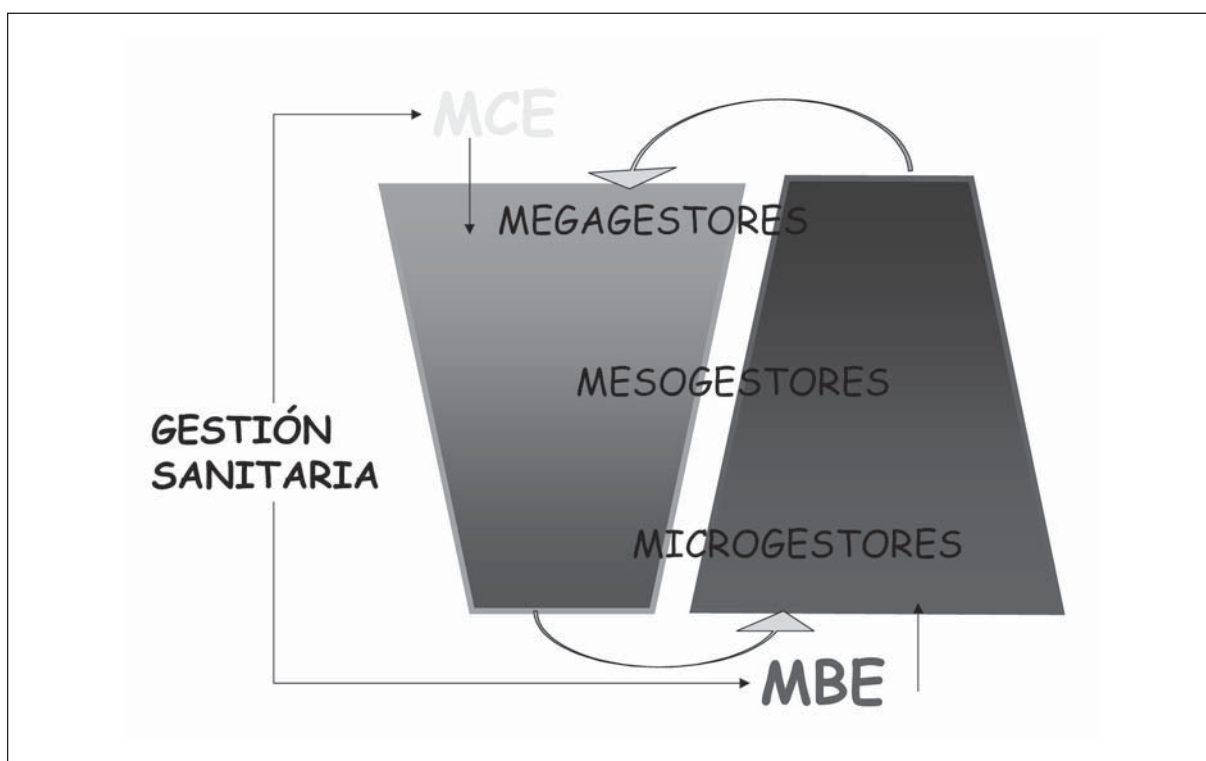


Figura 1. Interrelación de los niveles de gestión sanitaria. MCE: Medicina Coste Efectiva. MBE: Medicina Basada en la Evidencia.

que eviten la variabilidad en la práctica clínica y añadan un marchamo de calidad intrínseca (científico-técnica) y también de calidad extrínseca, es decir la calidad percibida por el paciente, a la atención clínica de los enfermos con problemas relacionados con la nutrición.

>>PRODUCCIÓN HOSPITALARIA

El concepto de Hospital ha ido cambiando, así como su actividad, a lo largo de los años, pasando de centros de caridad y pobreza, o centros de protección social, hasta llegar al concepto actual de empresa de utilidad pública para la promoción de la salud con factores de producción (personal sanitario, equipamientos e instalaciones) y obtención de productos que son las mejoras en la salud de los pacientes (producto único y a la vez diferente).

El hospital recibe: enfermos, medicamentos, alimentos, maquinaria, productos químicos etc., y los transforma en personas curadas, servicios e información. Y toda esta transformación debe hacerla con EFICACIA es decir, logrando los objetivos propuestos, con EFICIENCIA, lo que

significa que la consecución de los objetivos se ha realizado con los recursos apropiados, con EQUIDAD, o lo que es lo mismo, realizando un reparto de recursos adecuado y universal en la sociedad, y sin olvidar que a estos tres conceptos debe acompañar el de CALIDAD asistencial.

Los dos determinantes fundamentales de la producción hospitalaria son la calidad y los costes (fig. 2). Una adecuación de la producción de cada centro, unidad o servicio dependerá de la calidad asistencial y sus costes.

La evaluación de una actividad no puede realizarse si no existe un conocimiento razonable del resultado de la misma, es decir su producción. Como hemos visto, los servicios sanitarios son muy complejos y producen gran número de bienes y servicios, unos de fácil medida, que consideramos productos intermedios, como los procedimientos radiológicos o las pruebas de laboratorio, y otros de difícil cuantificación, como los cuidados médicos y de enfermería, propios de cada paciente, siendo estos últimos los que constituyen la finalidad misma del hospital, por tanto su producto final, intangible y heterogéneo que obliga a crear consensos en los modelos de pro-



Figura 2. Factores determinantes de la Producción Hospitalaria.

ducción de los servicios ante la dificultad obvia de “medir la salud”. Podríamos decir que existen tantos productos como pacientes se han tratado, de ahí la necesidad de clasificar o agrupar pacientes y unificar criterios en el proceso de cuidados.

En otras palabras el análisis de los procesos asistenciales nos ayuda a conocer y evaluar la producción de un centro, unidad o servicio. En este análisis determinamos: ¿Qué necesita el paciente?; ¿Qué le hacemos?; ¿Cómo lo hacemos?; ¿Quién lo hace?; ¿Dónde se hace?; ¿Cuánto cuesta?; ¿Cómo lo medimos?; ¿Estamos satisfechos con nuestra actuación?

Volviendo al ejemplo del Proceso de Nutrición Clínica y Dietética de Andalucía podríamos decir que el desarrollo del proceso no es más que una secuenciación de cómo se deben hacer las cosas con calidad.

Mejorar la producción de nuestro centro, más en concreto de la Unidad de Nutrición Clínica y

Dietética exige desarrollar estrategias de gestión que consideren la calidad asistencial, los costes de las actividades desarrolladas en nuestras unidades y utilicen herramientas de gestión como los sistemas de información. A continuación dedicaremos unas reflexiones a estos tres puntos que en nuestra opinión son esenciales en la gestión clínica.

>>> CALIDAD

Como hemos comentado anteriormente la calidad es un determinante de la producción. Una buena calidad asistencial es aquella en la que las actuaciones profesionales y la atención permanente al enfermo se desarrollan conforme a los más precisos y vigentes conocimientos científicos, con una correcta aplicación práctica y con un trato personal considerado. En definitiva calidad es “hacer bien las cosas correctas”. Algunos autores⁸ describen cuatro maneras posibles de entender la calidad:

- *Como excelencia.* Es decir lo mejor en sentido absoluto. Asumimos el “*Gold Standard*” desde una perspectiva de máximos, pero se debe recordar que este desarrollo de la calidad consume un elevado número de recursos.
- *Como valor relativo.* Es decir la mejor opción dependiendo de la disponibilidad de recursos, es decir equilibrio entre gasto y beneficio de la medida utilizada en el cuidado del paciente.
- *Como ajuste al cumplimiento de objetivos y especificaciones.* Evidentemente esto exige una definición previa de objetivos así como una evaluación de los mismos. Este concepto nos permite hacer autoevaluación y elevar el nivel de exigencia en nuestra unidad. Este enfoque es claramente diferente a los dos anteriores, porque implica definir los indicadores para evaluarlos y establecer el dintel del nivel estándar a alcanzar. Si gestionamos un proceso eficientemente alcanzaremos esos estándares de calidad.
- *Como satisfacción de los clientes.* El interés está en conocer las opiniones de quienes reciben los servicios por el juicio subjetivo que puedan emitir en relación al cumplimiento o no de sus expectativas.

El concepto actual de calidad total implica a todos los que tienen que ver con el proceso asistencial, de adecuarnos a sus necesidades, de garantizar la calidad de las prestaciones que reciben y de evaluarla para mejorarla.

La medida de la calidad asistencial puede concretarse en parámetros simples de fácil medida. Para autores como Donabedian la información que podemos extraer de los servicios sanitarios puede ser clasificada en tres categorías comprensibles: estructura, proceso y resultado. La estructura implica determinar las cualidades de los centros en los que se realiza la asistencia (recursos materiales, recursos humanos, estructura organizativa). El proceso implica lo que hace el paciente y el facultativo o el personal sanitario, al solicitar asistencia el propio paciente y diagnosticar, intervenir, cuidar y tratar al paciente respectivamente el equipo asistencial. Hoy en día se intentan agrupar los de estructura junto con los de proceso en el mismo concepto. Por último el resultado que permite evaluar los efectos de la asistencia sobre el estado de salud del paciente y de la población.

Recientemente un grupo multidisciplinar de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) junto con miembros de la Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA) y de la Fundación Gaspar Casal, han definido un número no despreciable de 42 indicadores de calidad para Unidades de Nutrición Clínica (UNC). Seis de ellos han sido definidos como indicadores de estructura, 30 como indicadores de proceso y otros 6 como indicadores de resultados⁹. Se trata de una herramienta excepcional que nos facilita la determinación de estándares imprescindibles para optimizar la calidad asistencial de nuestras Unidades de Nutrición Clínica y Dietética o las Unidades de Soporte Nutricional Especializado que cada día adquieren mayor relevancia en los centros hospitalarios.

Somos conscientes que son demasiados indicadores para ayudarnos a mantener un proceso ágil de mejora continua de la calidad y para exigir a todos los centros en todo el territorio nacional su cumplimiento al 100%, por ello creemos que sería de enorme interés la selección de un pequeño grupo de indicadores, cinco o seis, que nos permitan establecer al menos los mínimos exigibles a todos los centros. Los indicadores de calidad se constituyen como una herramienta esencial en la mejora continua de nuestras organizaciones teniendo presente la filosofía: “*todo lo que se hace se puede mejorar*”¹⁰.

>> COSTES

Si bien la guía fundamental de las decisiones tomadas en el sistema sanitario debe ser la eficacia, la seguridad y la efectividad clínica, la evaluación económica de las intervenciones sanitarias (EEIS) permite tomar decisiones más informadas a la hora de elegir una determinada intervención. En realidad la EEIS es un término genérico que engloba distintas técnicas o procedimientos que pueden usarse para recabar información sobre la relación que existe entre el coste y los resultados de las intervenciones¹¹.

Resulta esencial que los clínicos consideren y manejen con agilidad conceptos de costes sanitarios. El coste de un recurso es el producto de 2 elementos: la cantidad total del recurso consumido y el valor dinerario de la unidad de dicho recurso. Aunque aparentemente se trate de un concepto sencillo en ocasiones resulta difícil de

integrar al establecer las EEIS. Por ello resulta de gran interés identificar, cuantificar y valorar los costes concretos a los que nos queremos referir¹².

Clásicamente cuando hablamos de costes distinguimos tres tipos de costes fácilmente identificables. Así hablamos de “costes directos” relacionados directamente con el proceso o procedimiento que interesa medir, por ejemplo si queremos medir el coste directo de la utilización de la nutrición enteral en el domicilio del paciente deberíamos hacer referencia al coste de recursos humanos y técnicos, coste del producto (dieta enteral escogida), del material fungible utilizado, procedimiento de colocación de acceso digestivo, recolocación de sondas, monitorización bioquímica etc.... en algunos casos debería medirse también las ayudas domiciliarias relacionadas con el mismo tratamiento etc.

Junto a ellos se valoran los “costes indirectos” son los generados en el paciente y su familia, o a nivel social por los efectos causados por la propia enfermedad como bajas laborales, incapacidades o muerte. En el caso comentado anteriormente podrían ser el tiempo de baja o incapacidad, del paciente o de los familiares que se dedica al cuidado del paciente etc. Por último, los costes intangibles que intentan medir el coste del dolor y el sufrimiento. Son costes difícilmente cuantificables por lo que su inclusión en un análisis farmacoeconómico es excepcional¹³.

Los estudios clásicos de costes que manejan estos conceptos como tal aportan mucha información económica, pero no aportan datos de la eficacia del tratamiento aplicado o de los resultados obtenidos, de ahí que sea importante aplicar otro tipo de estudios en el análisis económico que permitan relacionar el coste con la complejidad de lo tratado y con el resultado. En otras palabras tras la medida de los costes, debemos medir los efectos en términos clínicos (reducción de la morbi-mortalidad, años de vida ganados, días de dolor evitados, complicaciones evitadas, estancias hospitalarias ahorradas, reducción de tasas de sepsis por catéter, reducción de escaras, tiempo libre de síntomas o eventos, años de vida ganados o ajustados a criterios de calidad etc.) y luego elegir la mejor opción.

En la actualidad se reconocen cuatro métodos de utilidad en el análisis económico: los estudios de coste identificación, coste efectividad, coste utilidad y coste beneficio¹⁴.

Coste identificación

Los análisis de coste identificación también conocidos como coste minimización evalúan el coste de un procedimiento o tratamiento. Se utiliza cuando interesa comparar dos opciones terapéuticas que tienen un resultado idéntico, en cuyo caso es suficiente con seleccionar la más barata. Es capaz de responder a la pregunta ¿Cuánto cuesta una determinada intervención?. Es obligado en estos análisis que los resultados sean los mismos entre las intervenciones que se comparan.

Coste efectividad

Este análisis es utilizado para comparar diferentes intervenciones que persiguen unos resultados determinados, estos resultados son las medidas de la efectividad. La efectividad en estos estudios se mide en unidades clínicas habituales como por ejemplo el coste por caso de infecciones locales de gastrostomía, o el coste de años de vida ganados con NPH (Nutrición Parenteral Hospitalizado) versus NPD (Nutrición Parenteral Domiciliaria), etc. Países como Australia, Canadá y EEUU basan en estudios de este tipo en la determinación del sistema de pago, reembolso etc. del gasto sanitario, fármacos, etc.¹⁵. Su mayor inconveniente es que solo permite comparar entre opciones similares y que tengan efectos que se midan en las mismas unidades. En definitiva analiza cual es el coste de la intervención A versus la intervención B. Los resultados deben medirse en las mismas unidades.

Los estudios de coste efectividad son los más utilizados en el medio sanitario y soportan la mayoría de las decisiones estratégicas en la política de la *meso* y *microgestión*. Buen ejemplo de ello son algunos de los trabajos relacionados con la implantación de un determinado protocolo de soporte nutricional en una patología concreta desde la alimentación oral a la nutrición artificial enteral o parenteral, o la elección de una ruta de administración de nutrición artificial o el desarrollo de los programas de Nutrición Artificial Domiciliaria¹⁶⁻²¹.

Coste utilidad

En realidad se trata de un análisis de coste efectividad en el que se incluye como objetivo la

medida de la calidad de vida y de la expectativa de vida. Compara intervenciones que con resultados diferentes, puedan medirse en términos de utilidad, unidad que integra cantidad y calidad de vida (años de vida ganados ponderándolos según la calidad de vida obtenida, lo que es lo mismo *Quality Adjusted Life Years* "QUALYs" o *Años de Vida Ajustados por Calidad* "AVAC").

Tienen la ventaja de permitir comparar estudios sobre intervenciones de diferentes aspectos de la salud e incluso comparar con actividades en otros sectores. Nos permite contestar a la pregunta de si una determinada intervención resulta en una mejora de la calidad de vida del paciente. Su principal inconveniente en la actualidad es que se trata de una herramienta aún en desarrollo cuya metodología conviene mejorar y unificar.

Son estudios más laboriosos de realizar por la dificultad que entraña trasladar a costes conceptos relacionados con la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años se han utilizado este tipo de estudios en el campo de la nutrición artificial domiciliaria por las implicaciones que tiene en el cambio de vida del paciente^{22,23}.

Coste beneficio

Este último tipo de análisis económico es el más complejo de todos. Estudia la relación entre el coste y el beneficio obtenido exclusivamente en términos monetarios. Compara diferentes tratamientos con diferentes resultados.

Se utiliza poco por que es difícil transformar las unidades de salud en términos monetarios. Se trata de definir el valor monetario de una determinada intervención y de su beneficio adquirido en sus resultados. ¿Cuál es el valor real? Es decir una determinada intervención es cara o barata, sola o comparada con otra.

Algunos ejemplos son los estudios de coste beneficio que muestran como las medidas de soporte nutricional estructuradas y controladas son capaces de evitar complicaciones con el ahorro de hasta 15.000 dólares anuales en un centro al comenzar a utilizar la nutrición artificial, o entre 26.000-80.000 dólares/año por evitar episodios de sepsis o de hasta 13.959 dólares con la utilización de la Nutrición Parenteral Total (NPT)

perioperatoria en paciente severamente desnutridos^{24,25}.

Autores como Laupucis²⁶, en el análisis de la efectividad de los procedimientos a estudio, opinan que la opción más deseable es aquella que consigue los mejores resultados al coste más bajo, y evidentemente la menos deseable sería aquella en la que se obtienen los peores resultados al precio más elevado, algo que parece razonable (fig. 3). Sin embargo obtener los mejores resultados con un elevado coste será soportable por el sistema dependiendo del alcance del coste y del beneficio a obtener. Por último, parece aceptable tener peores resultados si el coste es bajo, dependiendo de la pérdida del beneficio que se obtenga y del modo en el que se van a emplear los recursos ahorrados.

En otras palabras este tipo de estudios, que aportan mucha información económica relacionándola con la eficacia del tratamiento, se convierten en una herramienta fundamental en la toma de decisiones en la *microgestión* sanitaria.

>>COMPLEJIDAD DE ACTIVIDADES DE LAS UNIDADES DE NUTRICIÓN

Uno de los grandes problemas al estudiar las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias estriba en determinar el coste de cada actividad sanitaria por falta de definición clara de la intervención sanitaria.

En las UNCD se desarrollan un importante abanico de actividades de diversa complejidad y que consumen recursos personales y materiales y tienen un coste dinerario, probablemente distinto en cada centro, dependiendo de factores directamente relacionados con las peculiaridades de cada UNCD y de cada centro.

En las carteras de servicios de las UNCD se determinan actividades de los distintos miembros de la unidad, con una gran variedad de prestaciones, en ocasiones no directamente relacionadas. Así se incluyen algunas como la elaboración de un código de dietas o control del emplatado por personal no facultativo, o como el establecimiento de consulta de cribado y evaluación nutricional, evaluación clínica-diagnóstica o el establecimiento de terapias nutricionales que van desde el consejo

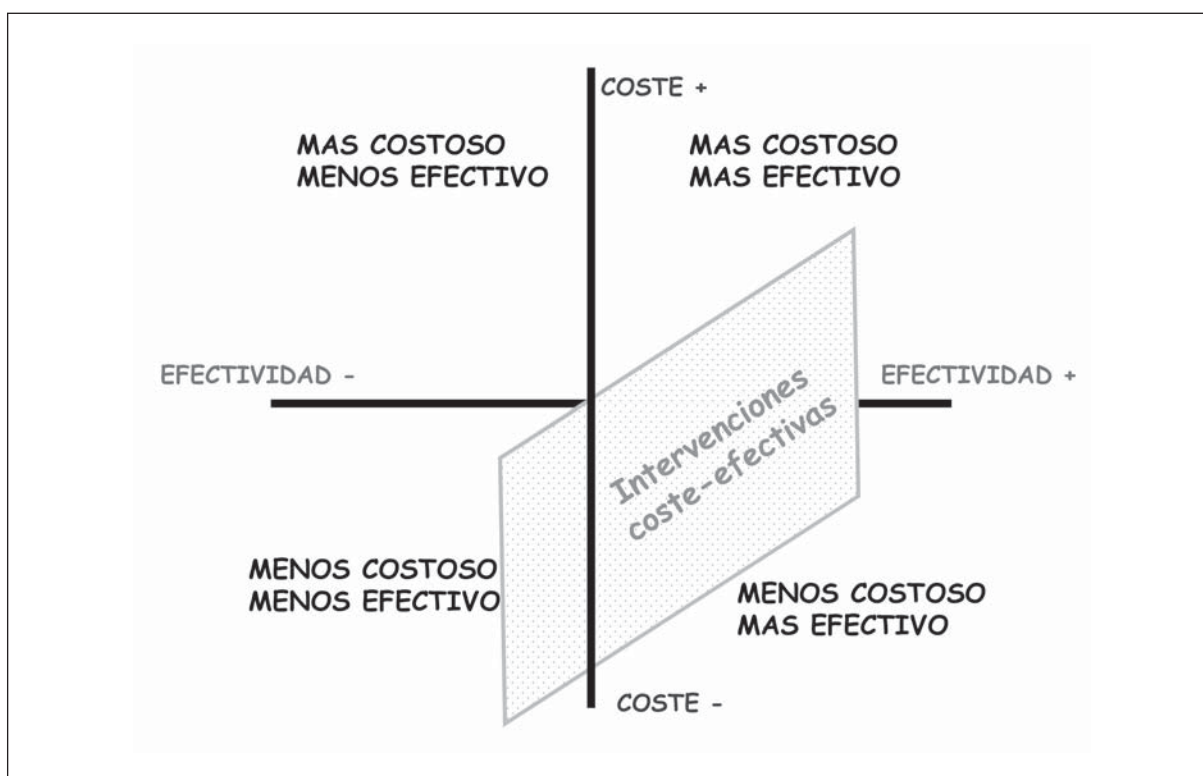


Figura 3. Interpretación del análisis coste-efectividad. Adaptado de M. Brosa. Aspectos económicos de la Nutrición Clínica. En: Gestión en Nutrición Clínica. J. Álvarez Hernández y P. P. García Luna (eds.). Editorial Glosa. Barcelona 2009 (en prensa).

dietético a la nutrición artificial (enteral o parenteral tanto hospitalaria como domiciliaria) pasando por los suplementos orales.

La Contabilidad Analítica, es una gran herramienta de la gestión clínica que nos permite desglosar los costes de todos los recursos sanitarios que se utilizan en la práctica clínica (personal, material inventariable, material consumible, gastos fijos, amortizaciones, etc.), y relacionarlo con la actividad asistencial. Es una técnica orientada al cálculo del coste y la eficacia de cada una de las líneas de producción.

En Nutrición Clínica resulta complejo conocer los recursos consumidos en cada medida utilizada en cada paciente. Desde una simple consulta con consejo dietético, una valoración nutricional completa, la prescripción de un suplemento o de medidas de soporte nutricional más complejas como son la nutrición enteral y la nutrición parenteral hoy sabemos que son mensurables. Sería muy interesante que cada centro elaborase un catálogo de prestaciones. La imputación de gasto por paciente con este procedimiento avanzado nos permite conocer el coste por proceso y

de una forma individualizada y estricta los recursos utilizados en cada caso concreto.

Utilizando la información aportada por la contabilidad analítica, hace algunos años se propuso el uso de Las Unidades Relativas de Valor (URV). Constituyen el peso ponderado de la producción de un artículo o servicio, referido a otro al que asignamos el valor de 1. En definitiva son unidades de medida que tienen como objetivo establecer el coste económico imputable a cada prueba, técnica o procedimiento y son útiles para elaborar el catálogo valorado de prestaciones de cada unidad funcional de cada centro y en nuestro caso concreto de las UNC.

Para su determinación se establece cual es la prueba o técnica más frecuente a valorar, y ésta se toma como valor de referencia. Se le otorga el valor de 1, y a partir de ese momento se construye todo el catálogo de prestaciones valorando cada actividad con un valor de URV. Para la construcción del valor de URV de cada actividad o prueba se tienen en cuenta los costes de personal, material y amortización. Permite establecer valoraciones de la eficiencia de los distintos servicios.

Cada sistema de medida pretende acercarse a la realidad dineraria los recursos consumidos en material, tiempo de actividad del personal, estructuras, amortización etc., y se posiciona como una herramienta más en la *microgestión* o gestión clínica²⁷.

Conocer los costes marginales de la nutrición enteral y la nutrición parenteral total en nuestro centro en forma de URV ha sido clave en la definición del catálogo valorado de prestaciones de nutrición clínica en nuestro hospital, que podría ser audible por hospitales con estructuras de costes similares²⁸.

El desarrollo de catálogos de prestaciones con valoraciones monetarias en cada centro nos permite establecer un ranking de UNCD, trasladando la competitividad del mundo empresarial al mundo sanitario.

>>LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN HOSPITALARIOS

Entre las herramientas utilizadas en el ámbito de la *microgestión* o gestión clínica se incluyen los sistemas de información de la actividad hospitalaria como son el *Conjunto Mínimo de Base de Datos* (CMBD), los sistemas de codificación y clasificación de pacientes, los *Grupos Relacionados con el Diagnóstico* (GRDs) que ahora detallaremos^{29,30}. Estos sistemas de medida de la actividad hospitalaria son considerados instrumentos esenciales que permiten relacionar la actividad clínica, es decir, el proceso, y su complejidad, “la casuística” (sistema *case mix*) con el coste.

El término *case mix*, hace referencia a la combinación de distintos tipos de pacientes tratados por un médico, un servicio, un hospital o cualquier unidad funcional. Expresa la producción de dicha unidad en términos de clases de pacientes similares desde un punto de vista clínico y, potencialmente, en el proceso de cuidados recibidos.

Exige disponer de datos sobre los pacientes tratados, información contenida en el sistema CMBD y de un sistema estandarizado de agrupación de pacientes de los que existen varios como el PMC (Patient Management Care) o los GRDs, este último utilizado en prácticamente todos los hospitales de España y del que se elabora la estadística que se incluye en el Plan Estadístico Nacio-

nal; la Norma Estatal establece que se deben clasificar los episodios de hospitalización por GRD en la versión *All patients* (AP-GRD), para poder definir con indicadores el funcionamiento del conjunto de hospitales del Sistema Nacional de Salud y poderlos emplear como datos de referencia para el análisis comparativo de la casuística y el funcionamiento de los mismos.

El CMBDH contiene un conjunto de datos clínicos y administrativos de cada episodio de hospitalización. Su origen está en el propio médico que ha tratado al paciente a través de la información que debe constar en el informe de alta y en la historia clínica. En la tabla II se recogen todos los datos que constituyen la información comunicada en el CMBD recordando algunos aspectos de interés en nutrición clínica.

La calidad de los datos del CMBDH es fundamental para obtener la máxima información, relevante aplicable a diversos objetivos de interés para los médicos, así como para la interpretación de las estadísticas sobre el consumo de recursos de un centro. Podríamos decir que los tres aspectos más importantes para la elaboración de un CMBDH son: la selección de un diagnóstico principal, la exhaustividad en el registro de los diagnósticos y la precisión en la descripción de los diagnósticos y procedimientos (teniendo en cuenta siempre los procedimientos de soporte nutricional en nuestro caso). Estos datos permiten clasificar mejor a los pacientes y agruparlos considerando el hipotético consumo de recursos. Pues bien es muy importante recordar que el médico es especialmente responsable de la calidad de las variables clínicas (diagnósticos y procedimientos) y de su implicación depende en gran parte la rentabilidad del esfuerzo realizado en el cuidado de los pacientes ya que informaciones incompletas podrían hacer pensar que atendemos pacientes menos complejos cuando somos comparados con otros servicios o unidades de otros centros de similares características. No podemos olvidar que “*lo que no se registra, no será codificado y por tanto no existe*”³¹.

Los diagnósticos principales, los secundarios y los procedimientos son codificados por un sistema internacional de codificación basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC) o 10.^a revisión (CIE-10) de la American Hospital Association (AHA).

TABLA II. SISTEMA DEL CONJUNTO MÍNIMO DE BASE DE DATOS

VARIABLES ADMINISTRATIVAS	VARIABLES CLÍNICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Identificación del Hospital • Número de Historias Clínicas • Número de asistencias • Fecha de nacimiento* • Sexo* • Residencia • Fechas de ingreso y alta • Fechas de intervenciones • Circunstancias del ingreso/alta* • Médico o servicio 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico principal* (Desnutrición y su clasificación) • Diagnósticos secundarios* (Desnutrición y su clasificación) • Procedimientos quirúrgicos y obstétricos • Otros procedimientos (NE, NPT, PEG, etc.) • Peso de recién nacido

* Los datos así resaltados confieren significación en la clasificación y agrupamiento para la asignación a un GRD determinado.

Entre las grandes ventajas de esta herramienta universal destaca permitir que todo el mundo sanitario hable el mismo lenguaje, para definir la patología, independientemente de su lugar de actividad. Sin embargo esta misma circunstancia que universaliza las patologías se convierte en un obstáculo en el caso de la desnutrición, ya que además de la dificultad que existe en establecer la definición de desnutrición entre los adultos, este sistema fue diseñado como un sistema universal asignándose los principales códigos de desnutrición proteica (Kwashiorkor), calórica (Marasmo) o mixta a los criterios de definición de desnutrición en el grupo de edad pediátrica en los países menos desarrollados, no considerando específicamente el caso de la desnutrición hospitalaria del adulto (tabla III).

Existe un sentir general entre los clínicos y codificadores ante la necesidad de adecuar las codificaciones de desnutrición del paciente adulto a las establecidas en el CIE 9-CM. Un grupo de trabajo formado por profesionales de dos sociedades científicas SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral) y SEDOM (Sociedad Española de Documentación Médica) han elaborado un documento de consenso que permite interpretar los diagnósticos de desnutrición del paciente adulto en distintos grados y tipos relacionándolos con códigos preestablecidos en

TABLA III. DEFINICIONES DE DESNUTRICIÓN DEL CIE 9 MC

- 260. Kwashiorkor:** Edema nutritivo con despigmentación de la piel y del pelo
- 261. Marasmo Nutritivo:** Atrofia Nutritiva. Carencia calórica grave
- 262. Otras desnutriciones proteico-calóricas graves:** Edema nutritivo sin mención de despigmentación de piel y pelo
- 263. Otras formas de malnutrición energético-proteica no especificada**
 - 263.0. Desnutrición grado moderado**
 - 263.1. Desnutrición de grado leve**
 - 263.2. Detención del desarrollo consecutivo de desnutrición proteico calórica**
 - Enanismo nutritivo
 - Retraso físico por desnutrición
 - 263.8. Otras desnutriciones proteico-calóricas**
 - 263.9. Desnutrición proteico-calórica no especificada**
 - Distrofia por desnutrición
 - Desnutrición (calórica) NEOM

Excluye carencia nutritiva NEOM (269.9).

la CIE-9 MC, así como los códigos de los procedimientos utilizados para revertir la patología nutricional (nutrición enteral y nutrición paren-

teral)³². Este documento ha sido aprobado por la Oficina Técnica de la CIE del Ministerio de Sanidad y Consumo y publicado, para regularizar su uso, en el boletín informativo de dicha oficina ministerial en junio de 2008. En la actualidad el documento puede ser consultado en las webs de la SENPE, la de SEDOM y en la de la Oficina Técnica del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Otro de los pilares básicos de los sistemas de información hospitalaria lo constituyen los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD). Se trata de un sistema de clasificación de episodios de hospitalización con ajuste de riesgo que se elaboran a partir del CMBD con definiciones clínicamente reconocibles en la que los pacientes de cada clase son clínicamente semejantes y se espera que consuman una cantidad similar de recursos como resultado de un proceso de cuidados hospitalarios parecidos, pudiéndose conocer la "complejidad"/consumo de recursos/coste de los casos atendidos siempre cuando estén bien clasificados.

Este sistema de clasificación por GRD se emplea para:

- a) Calcular las necesidades de financiación de los centros.
- b) Realizar ajustes en la gestión interna de los centros, en función de la actividad desarrollada por cada Grupo Funcional Homogéneo.
- c) Realizar comparaciones sobre la actividad desarrollada en distintos centros y servicios a nivel nacional y la calidad de la misma.

Aunque fueron desarrollados inicialmente a finales de los años 60 en la Universidad de Yale para analizar la calidad de la asistencia sanitaria y la utilización de servicios hospitalarios, fueron introducidos en los 70 en New Jersey como sistema de pago prospectivo a los centros sanitarios y finalmente implantados globalmente en Estados Unidos a finales de 1982 con la modificación de los límites de reembolso de gastos hospitalarios del sistema Medicare por la Tax Equity and Fiscal Responsibility Act. Posteriormente, se vio la posibilidad de aplicar los GRD para el pago prospectivo más allá del sistema Medicare, por lo que, en 1987, el Departamento de Salud de New York realizó modificaciones de los GRD, incluyendo a neonatos y pacientes infectados con el VIH, lográndose la clasificación All Patient Diagnostic Related Groups (AP-GRD).

Desde entonces, este sistema ha sido asumido por muchos países europeos y Australia como una herramienta esencial de la gestión sanitaria para determinar la financiación de los hospitales ya que la casuística de un centro sanitario es la principal responsable de sus costes, frente al cálculo que se hacía según el número de camas del centro o que se tratase de un centro docente.

El sistema de clasificación de pacientes por GRD se basa en cuatro condiciones básicas para que resulte de utilidad:

- a) Que la *información* que se emplee para la clasificación sea *de fácil acceso* con las herramientas habituales, los informes de alta con/sin los datos de la tarjeta sanitaria individual.
- b) Que el *número de grupos* del sistema GRD sea *adecuado*, ni tan pocos que no sea útil para diferenciar casos de distinto consumo de recursos ni tan numerosos que no sea manejable por los Servicios de Documentación y no incluyan el número de altas necesario para poder hacer comparaciones entre distintos centros o servicios.
- c) Que las altas a las que se le asigne un grupo concreto, sean *similares desde el punto de vista clínico* para que la información que proporciona su empleo pueda ser de utilidad para los médicos.
- d) Que los casos incluidos en cada grupo tengan un *consumo de recursos similar*.

Cada GRD tiene un Peso relativo (PR) que expresa como la diferente complejidad repercute en el gasto; el peso relativo empleado es el utilizado inicialmente en el sistema de facturación del Estado de Maryland de la versión que esté en vigor del sistema AP-GRD. Es de especial importancia recordar que el diagnóstico de desnutrición y los procedimientos terapéuticos como la nutrición enteral y parenteral tienen capacidad para modificar la agrupación de pacientes en GRDs con mayor complejidad.

Los facultativos y responsables de las Unidades de Nutrición funcionamos en los centros hospitalarios como parte de un Servicio Centralizado que traslada la información a los Servicios Finales en los que se encuentra físicamente localizado el paciente (Servicio de Cirugía, de Digestivo,

Neurología, Medicina Interna etc..). Es imprescindible conseguir sensibilizar a estos últimos para que los registros sean adecuados de manera que los sistemas de información sean eficientes como herramientas en la *microgestión*.

>>REFLEXIONES: “VISIÓN PERSONAL”

En este texto he intentado transmitir algunos conocimientos relacionados con la gestión sanitaria, con el firme convencimiento de que sólo desde el conocimiento cada uno de nosotros podemos participar en la gestión de nuestras unidades y nuestros centros.

No entiendo esta participación como una concesión que nos hace el sistema. Sino más bien como un deber moral y ético que cada uno de nosotros, los clínicos implicados en el cuidado sanitario de nuestros pacientes, tenemos para con nuestra sociedad, ya que somos los responsables directos de la correcta asignación de al menos el 70% de los recursos sanitarios. Por todo esto, parece razonable pensar que una actitud responsable sea la participación activa en la toma de decisiones a la que no podemos ser ajenos.

Las técnicas de gestión empresarial aplicadas a la sanidad pública no deben ser interpretadas como una amenaza, sino más bien como una oportunidad de mejora que nos permiten interpretar nuestra realidad desde otro punto de vista. Hacer rentable nuestro esfuerzo consiguiendo un equilibrio entre la medicina coste efectiva y medicina basada en la evidencia es uno de nuestros objeti-

vos. Vivimos en una era en la que el victimismo inunda nuestro entorno sociolaboral, y esto en mi opinión empieza a cansar.

No podemos esperar siempre que los demás sean los que hagan las cosas. En todos los órdenes de la vida, la mejor forma de cambiar las cosas, cuando no se está de acuerdo, exige hacerlo desde dentro, es decir implicándose.

Debemos implicarnos en la mejora continua de la calidad, porque nosotros, con nuestra formación, somos los que mejor podemos definir técnicamente los límites de la calidad asistencial de nuestras actividades con rigor académico, y me pregunto ¿por qué no participar también en definir criterios de rigor financiero y justicia? ¿Por qué no aprender el lenguaje de nuestros gestores y trabajar con ellos por el bienestar de nuestro sistema sanitario, que en definitiva es el bienestar de nuestros pacientes y de nosotros mismos?

Creo sinceramente que la mejora continua de la calidad y la optimización de los recursos es imprescindible para seguir creyendo en nuestro sistema sanitario y que este sistema presenta unas disfunciones importantes en la prestación de servicios relacionadas con diferencias políticas y técnicas.

En mi opinión, a pesar del camino ya avanzado, se necesitan estrategias de gestión que permitan desarrollar cambios profundos en nuestras unidades y centros para conseguir mayor eficiencia. Necesitamos familiarizarnos con las herramientas de gestión (sistemas de información, proceso de nutrición, etc.) a nuestra mano y convertirnos en facilitadores del cambio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asenjo Sebastián MA. Fundamentos de la Planificación y gestión hospitalarias. En: Gestión diaria el hospital, Asenjo MA (dir.). Editorial Elsevier, Masson, S.A. Barcelona, 2006: 15-46.
2. Del Llano Señaris JE. Interfaz Público-Privado de Servicios Sanitarios. En: Gestión en Nutrición Clínica. Álvarez Hernández J y García Luna PP (eds.). Editorial Glosa. Barcelona, 2009 (en prensa).
3. Sackett D, Richrason WS, Rodenberg W, Haylnes RB. Medicina basada en la evidencia como ejercer y enseñar la MBE. Madrid. Churchill Livingstone ed., 1997.
4. Del Llano JE, Oliva J. Medicina coste-efectiva y medicina basada en la evidencia: su impacto en el proceso de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 34-41.
5. Del Llano JE, Meneu R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Suppl. 1): 90-96.
6. Álvarez J, Monereo S, Ortiz P, Salido C. Gestión en nutrición clínica. *Nutr Hosp* 2004 (XIX) (3): 125-134.

7. Rabat JM, Rebollo I. Gestión por procesos: El proceso de Nutrición en Andalucía. En: Gestión en Nutrición Clínica. Álvarez Hernández J y García Luna PP (eds.). Editorial Glosa. Barcelona 2009 (en prensa).
8. Reeves D, Bednar B. Defining quality: alternatives and implications. *Acad Manag Rev* 1994; 19: 419-445.
9. Culebras JM, Del Llano S, García Luna PP, León M, Montejo JC, Piñeiro G, Planas M, Quecedo L. Indicadores de Calidad para las Unidades de Nutrición Clínica. SENPE, SECA y Fundación Gaspar Casal. A García de Lorenzo coordinador. Elsevier España, SL, ed. España 2008.
10. García de Lorenzo y Mateos A, Rodríguez Montes JA. Calidad asistencial en nutrición clínica. En: Gestión en Nutrición Clínica. Álvarez Hernández J y García Luna PP (eds.). Editorial Glosa. Barcelona 2009 (en prensa).
11. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F, por el grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 379-382.
12. Preito L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F, Del Llano J por el grupo ECOMED. Análisis de costes y resultado en la evolución económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (11): 423-429.
13. Evaluación económica de Intervenciones sanitarias. Tatinana Dilla T y Sacristán JA (coords.). Ediciones DOYMA, S.L. Barcelona, 2006.
14. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía. *MEDIFAM* 2001; 11: 147- 155.
15. Samuels S, Bunce LV. Economic analysis of nutritional support. En: Macsioli EA (ed.). Economics implications of Nutritional Support. Greenwich, MRA Publications, 1995, pp. 11-20.
16. Colomb V. Economic aspects of paediatric home parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3 (3): 237-239.
17. Elvira D, Dalmau E, Planas M. Impacto económico de la nutrición parenteral domiciliaria. En: Tratamiento Nutricional: de la Investigación a la Gestión. García de Lorenzo A, Culebras JM, González J (eds.). Grupo Aula Médica , S.L., 2002, pp. 489-502.
18. García de Lorenzo A, Rodríguez JA, Montejo JC. Coste-efectividad de la intervención nutricional. En: Tratamiento Nutricional: de la Investigación a la Gestión. García de Lorenzo A, Culebras JM, González J (eds.). Grupo Aula Médica, S.L., 2002, pp. 481-488.
19. Smith PhE, Smith AE. High-Quality Nutritional Interventions Reduce Cost. *Healthcare Financial Management* 1997; August: 66-70
20. Payne-James J. Cost-effectiveness of Nutritional Support Teams. Are they necessary? *Nutrition* 1997; 13: 928-930.
21. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int* 2007; 22 (4): 271-283.
22. De Aguilar-Nascimento JE, Kudsk KA. Clinical cost of feeding tube placement. *JPEN* 2007; 71 (4): 269-273.
23. Stratton RJ, Elia M. British Artificial Nutrition Survey (BANS) A cost-utility analysis in patients receiving enteral tube feeding at home and nursing homes. *Clin Nutr* 2008; 27: 416-423.
24. Darmon P, Lochs H, Pichard C. Economic Impact and quality of life as endpoints of nutritional therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (4): 452-458.
25. Goff KL. Cost and cost-benefit of enteral nutrition. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1998; 8 (3): 733-745.
26. Laupacis A, Sackett DL, Roberts. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Eng J Med* 1988; 318: 1728-1733.
27. Ockenga J, Fraudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nutr* 2005; 24 (6): 919.
28. Gil Fornier N, Chacón FJ, Rodríguez V, Garriga R, Ashbaug, Bacarizo P, Peña V, Peláez N, Álvarez J. Unidades Relativas de Valor. Una nueva herramienta de gestión clínica. *Nutr Hosp* 2008; 23 (Supl. 1): 25.
29. Casas M. GRD. Una guía práctica para médicos. Barcelona: IASIST, 1995.
30. International Classification of Diseases, ninth revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). Ann Arbor, Mich: National Center for Health Statics, 1978:169-170.
31. Álvarez J, García de Lorenzo A. Codificación de la desnutrición hospitalaria: La vigencia de una frase. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 529-530.
32. Álvarez J, del Río J, Planas M, Graci Peris P, García de Lorenzo A, Clavo V, Olverira G, Irlas JA, Piñeiro G, Grupo de Documentación de SENPE. Documento SENPE_SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 526-540.