

[ r e v i s i ó n ]

# Dimensiones económicas de la desnutrición

Julia Álvarez Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Alcalá de Henares. Madrid.

## Palabras clave

economía, desnutrición relacionada con la enfermedad, coste efectividad

## >>RESUMEN

La economía de la nutrición resulta ser una disciplina emergente de especial interés en tiempos de crisis. La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es una patología frecuente, infradiagnóstica e infratratada en todos los niveles asistenciales. Sus consecuencias tienen costes elevados para los sistemas sanitarios. En Europa las cifras manejadas por la European Nutrition Health Alliance (ENHA) hablan de 20 millones de personas que sufren desnutrición y su coste sobrepasa los 120.000 millones de euros anuales. Los análisis económicos,

utilizando estudios de costes, aplicados a las intervenciones nutricionales eficaces constituyen la base para la toma de decisiones en la gestión sanitaria. Hoy sabemos que la DRE puede ser prevenida y tratada con inversiones poco costosas que permiten ahorros significativos globales, estimados en torno a los 34.000 €/100.000 personas. Algunas iniciativas en la lucha contra la desnutrición comienzan a dar resultados. El control de la DRE no puede esperar más invertir en su prevención y tratamiento es una inversión. Invertir en salud es fundamental para conseguir una sociedad fuerte y sostenible con futuro.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 1-15

DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5001

## Key words

economics, disease-related hyponutrition, cost-effectiveness

## >> ABSTRACT

The economics of nutrition is an emergent discipline of special interest during economic depression. Disease-related hyponutrition (DRH) is a frequent and underdiagnosed and undertreated pathology at all the healthcare levels. Its consequences may yield high costs for health care systems. In Europe, the European Nutrition Health Alliance (ENHA) informs that 20 million people may suffer from hyponutrition and the costs are over 12 billion euros annually.

The economic analyses using costs studies applied to effective nutritional interventions are the base for decision making in healthcare management. Today we know that DRH may be prevented and treated with fairly cheap interventions that represent significant global savings, estimated at 34,000 € per 100,000 people. Some initiatives fighting against hyponutrition are already providing some outcomes. Controlling DRH cannot wait any longer. Expending on prevention and treatment is an investment. Investing in health is essential for achieving and strong and sustainable society with future promises.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 1-15

DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5001

*Correspondencia*

Julia Álvarez Hernández.  
Email: [julia.alvarez@movistar.es](mailto:julia.alvarez@movistar.es)

## >>INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud reconoce que la nutrición es uno de los pilares básicos de la salud y el desarrollo<sup>1</sup>. Esta misma organización en otra de sus proclamas afirma que el propósito de los sistemas sanitarios es obtener el máximo nivel de salud posible con los recursos disponibles<sup>2</sup>. El reconocimiento de la dimensión económica está implícita en la propia definición, no en vano la economía ha sido definida como «la ciencia que estudia la conducta humana como una relación entre fines y medios escasos que tienen usos alternativos»<sup>3</sup>. Es por ello que economía y salud es un binomio de gran interés a considerar del que también participa la nutrición clínica. Un nuevo campo emergente «*nutrition economics*» se ocupa de relacionar las dos disciplinas, economía y nutrición, evaluando el impacto económico en términos monetarios que tiene una adecuada alimentación y nutrición en la salud, en la prevención y el tratamiento de enfermedades<sup>4</sup>.

En estos momentos de gran crisis financiera en todos los sectores de la actividad económica mundial el sector sanitario también sufre sus consecuencias. En términos macroeconómicos, el sector de la salud es uno de los más activos en cualquier país, y en la mayoría de ellos está en un permanente proceso de revisión y continuas reformas<sup>5</sup>.

La economía irrumpe en el sector sanitario en relación con dos hechos fundamentales: Por un lado el extraordinario aumento del gasto, público y privado. En España hemos pasado del 7,6% del PBI (Producto Interior Bruto) en 2005 al 9,6% del PBI alcanzado en 2011, según la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo), siendo estas cifras similares a las aportadas por Italia, Irlanda o Noruega, pero lejos de las que se manejan en Francia, Alemania o los Países Bajos, por hacer referencia a algunos de los países de nuestro entorno<sup>6</sup>. Y por otro lado, por el impacto que tiene todo lo que se relaciona con la salud en la sociedad: la cantidad de personas que trabajan en el sector, la investigación y la demanda de servicios que se genera, las perspectivas de necesidades futuras teniendo en cuenta el envejecimiento de nuestra población, etc.

Todos compartimos la idea de que la salud es uno de los pilares básicos del Estado del Bienestar. Así se reconoce en prácticamente todas las

sociedades de nuestro entorno, cuyas administraciones, con diversos modelos de financiación y gestión, se ocupan de que sus ciudadanos tengan acceso a los servicios médicos y a los tratamientos que necesitan para poder llevar una vida más digna y productiva.

Es verdad que la intensidad y la dilatación en el tiempo de esta crisis está haciendo replantear a los diferentes sistemas sanitarios del mundo, desarrollado y en vías de desarrollo, interrogantes de difícil respuesta relativos a la sostenibilidad de los mismos. Pero es importante que en este análisis no perdamos el contacto con la realidad frente a planteamientos globales teóricos. Por eso tiene para nosotros interés las palabras de la Dra Margaret Chan, Directora General de la Organización Mundial de la Salud, en su mensaje de presentación del informe «La financiación de los sistemas de salud. El camino hacia la cobertura universal» (2010): «En un momento en el que el dinero escasea, mi consejo para los países es el siguiente: antes de buscar de donde recortar el gasto de la asistencia sanitaria, hay que buscar opciones que mejoren la eficiencia»<sup>7</sup>.

En España disponemos de un Sistema Nacional de Salud ampliamente reconocido. Es de obligado cumplimiento racionalizar los recursos disponibles para poder seguir gozando de él. Para conseguir este objetivo necesitamos aprovechar las herramientas que la economía nos aporta. Es esencial analizar con detenimiento la eficacia, la eficiencia, la seguridad y la calidad de nuestras intervenciones sanitarias para poder tomar decisiones que afecten la política sanitaria en todos los ámbitos micro, meso y macrogestión.

## >>ECONOMÍA Y DESNUTRICIÓN

Aunque en este trabajo de revisión y análisis que presentamos hemos pretendido centrar el tema en el binomio «desnutrición relacionada con la enfermedad y economía», nos parece importante recordar de manera puntual el impacto que también tiene la economía en la desnutrición relacionada con la hambruna, fruto de los conflictos bélicos, la pobreza extrema y los desastres naturales, datos que seguro nos deben hacer reflexionar sobre nuestro futuro colectivo.

El último informe de UNICEF, «DONA 1 DÍA»<sup>8</sup> nos muestra la relevancia de este tema en el

mundo en desarrollo. Según la FAO (*Food and Agriculture Organization*) cerca de mil millones de personas pasan hambre, estimando un aumento progresivo de estas cifras. Cerca de 200 millones de niños menores de 5 años sufren desnutrición crónica con efectos deletéreos para el resto de sus vidas. En torno a un 13% de los niños menores de 5 años padecen desnutrición aguda que requieren atención sanitaria urgente. Desde 2008 la crisis financiera y las repetidas crisis alimentarias han empeorado esta situación. Los precios de los alimentos fluctúan, con alzas que hacen que el acceso a una alimentación adecuada sea imposible para millones de familias. Según datos del Banco Mundial, en el año 2010 los precios de los alimentos habían aumentado un 36% en relación a la subida de los carburantes. Se calcula que desde junio de 2010 hasta abril de 2011, 44 millones de personas han caído en la pobreza como consecuencia de ello. En lugares como Somalia, país del cuerno de África, algunos alimentos básicos experimentaron en 2011 una subida de hasta un 270% respecto a 2010 por lo que sus habitantes viven una grave emergencia nutricional.

Este informe no se queda en la parte del análisis negativo e impactante de las cifras, sino que enfatiza las acciones directas que han demostrado ser eficaces y eficientes para combatir esta circunstancia que tiene un impacto vital en lo que se ha dado en llamar «los 1.000 días críticos para la vida de un niño». En la actualidad está identificado el periodo fundamental para prevenir la desnutrición: el embarazo y los dos primeros años de vida del niño. Esto es lo que se conoce como 1000 día críticos para la vida. En esta etapa en la que se produce el desarrollo básico del niño, por lo que la falta de atención adecuada afectará a la salud al desarrollo intelectual del niño el resto de su vida. La desnutrición del niño afecta a su capacidad intelectual y cognitiva, disminuye su rendimiento escolar y el aprendizaje de habilidades para la vida. Limita por tanto, la capacidad del niño de convertirse en un adulto que pueda contribuir, a través de su evolución humana y profesional, al progreso de la comunidad y de su país. Cuando la desnutrición se perpetua de generación en generación se convierte en un serio obstáculo para el desarrollo y la sostenibilidad. Se estima que los niños que sufren desnutrición crónica porque están viviendo la crisis en el Cuerno de África, pueden llegar a perder 2-3 años de curso escolar y tener un 23% menos de ingresos en la vida adulta, lo cual

se reflejaría en una reducción de un 3% del PBI a escala nacional.

Tras esta visión real y alarmante de la desnutrición en las áreas más desfavorecidas y pobres del mundo centraremos nuestra atención en la realidad de los países desarrollados en los que, en los últimos años, los razonamientos económicos se han ido incorporando al campo de la salud, debido a que sus premisas son enteramente aplicables a lo que hoy ocurre en los sistemas sanitarios de nuestro entorno.

En primer lugar como ya hemos comentado los recursos son escasos. Aunque cada vez se gasta más en salud, la necesidad tiende a ser ilimitada. Suele suceder que cuanto más sana es la sociedad mayor es la demanda de asistencia médica y cuanto mayor es el progreso médico alcanzado mayor es el coste de obtener mejoras adicionales. En segundo lugar, cuando los recursos son escasos, es necesario decidir cuál es la mejor forma de gastarlos. Finalmente, cuando los recursos se utilizan de una forma determinada se pierde la opción de utilizarlos de otra. Utilizar los recursos de una forma determinada siempre implica un sacrificio, es por ello que para los economistas el concepto de coste está ligado al de sacrificio con un significado implícito de renuncia a algo<sup>9</sup>.

## >> COSTE DE LA ENFERMEDAD

En un contexto temporal en el que la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) se impone por la comunidad científica surge la Medicina Coste Efectiva (MCE) como apoyo a la anterior. La MCE tiene como finalidad principal maximizar el bienestar del conjunto de los pacientes en un contexto de recursos escasos.

Es conocida la dicotomía entre la intención de conseguir el mayor bien para el mayor número de personas aplicando el concepto de MCE o el mayor bien para el individuo representada por la MBE. La MCE no es una alternativa a la MBE sino más bien una ayuda, ya que ésta, no resuelve los problemas de la toma de decisiones en la asignación de recursos sobre todo de los tratamientos a aplicar. En definitiva la buena práctica clínica es la que combina la MBE con la MCE<sup>10</sup>.

Pero ¿qué queremos decir cuando hablamos del coste de una enfermedad? El coste de una enfer-

medad se puede interpretar como el beneficio que obtendría la sociedad si la enfermedad fuese erradicada o como límite máximo de beneficios que pueden obtenerse con la prevención de la enfermedad. ¿Cuánto nos cuesta un paciente con desnutrición *versus* otro sin desnutrición con la misma patología de base?, ¿cuánto nos ahorraríamos si fuésemos capaces de erradicar la desnutrición de nuestros hospitales, centros socio-sanitarios y de la comunidad?, ¿cuánto nos costaría erradicar la desnutrición?

Los estudios de coste de la enfermedad tienen como objetivo cuantificar en unidades monetarias los efectos que produce una enfermedad en el bienestar de la sociedad. En la evaluación económica de estos estudios de intervenciones sanitarias se distinguen tres grandes tipos de costes. Costes directos, indirectos e intangibles. Los primeros, los costes directos, son los que asocian el valor de los recursos sociales que se utilizan como consecuencia de la enfermedad. Por ejemplo si quisiéramos hacer referencia al coste directo de la utilización de nutrición enteral domiciliaria deberíamos hacer referencia en este punto al coste de recursos humanos y técnicos, al coste del producto (dieta enteral escogida), material fungible utilizado, procedimiento de colocación de acceso digestivo, recolocación de sondas, monitorización bioquímica etc.

En segundo lugar los costes indirectos intentan representar la pérdida que provocan sobre el aparato productivo la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad en estudio. Por último, deberíamos considerar los costes intangibles que están asociados a la pérdida de bienestar de los pacientes y sus familiares. La dificultad relacionada con su medida hace que no suelen ser incluidos en los análisis económicos<sup>3,11</sup>.

En la actualidad se reconocen cuatro métodos de utilidad en el análisis económico: estudios de coste identificación o minimización de costes, coste efectividad, coste utilidad y coste beneficio.

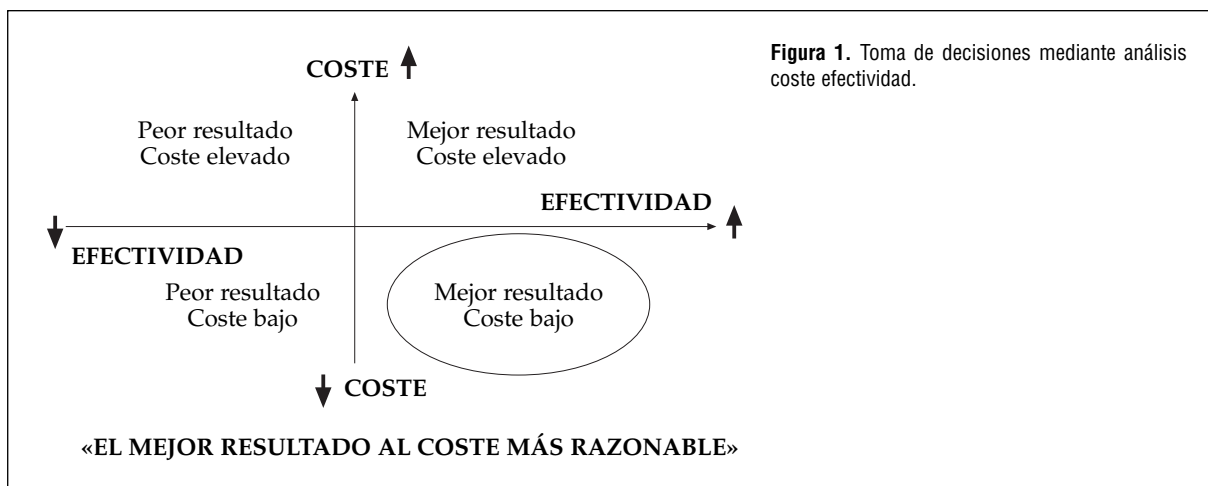
Los estudios de coste identificación o minimización de los costes evalúan el coste monetario de una determinada intervención. Al comparar dos opciones terapéuticas o diagnósticas con resultados iguales nos permite elegir la más barata.

El coste efectividad (CE) se utiliza para comparar intervenciones distintas que persiguen unos

resultados determinados, estos resultados son las medidas de efectividad. La efectividad en estos estudios se mide en las unidades clínicas más habituales. Por ejemplo: el coste de infecciones locales por gastrostomía, o el coste de infecciones por catéter en NPD (Nutrición Parenteral Domiciliaria) *vs* NPH (Nutrición Parenteral Hospitalaria) etc. Su mayor inconveniente es que sólo permite comparar entre opciones similares y que tengan efectos que se midan en las mismas unidades. Este tipo de estudios son los más utilizados en la toma de decisiones estratégicas en la meso y microgestión. Un buen ejemplo de ellos son los que soportan la implantación de protocolos de soporte nutricional en una patología concreta, la selección de rutas de administración concretas o el desarrollo de programas de nutrición artificial domiciliaria<sup>12-14</sup>. Los estudios de CE muestran como opción más deseable aquella con la que se consiguen los mejores resultados al coste más bajo y la opción peor aquella que obtiene los peores resultados al coste más alto. Sin embargo, nos permiten considerar otras opciones como cuando tenemos buenos resultados a costes que parecen razonables<sup>15</sup> (fig. 1).

Los estudios de coste utilidad son en realidad estudios de CE en los 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 calidad y cantidad de vida (años de vida ganados ponderándolos según la calidad de vida obtenida, es decir Quality Adjusted Life Years «QUALYs», Años de Vida Ajustados por Calidad «AVAC»). Son estudios muy laboriosos de realizar por la dificultad que entraña trasladar a costes conceptos relacionados con la calidad de vida de los pacientes. Tienen la ventaja de que permiten comparar intervenciones de diferentes aspectos de salud e incluso comparar con actividades de otros sectores. Siempre responden si una determinada intervención resulta en una mejora de calidad de vida de un paciente<sup>16</sup>.

En Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos se considera que una intervención sanitaria presenta una relación CE aceptable si el coste adicional de cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado es inferior a 50.000 dólares e inaceptable cuando supera los 100.000 dólares por AVAC. En España se considera eficiente si una intervención tiene un coste efectividad inferior a 30.000 euros por años de vida ganados



(AVG), ineficientes aquellas con coste —efectividad superiores a 120.000 euros por AVG<sup>17</sup>.

Por último, los estudios de coste beneficio realizan un análisis económico complejo valorando la relación entre el coste y el beneficio obtenido exclusivamente en términos monetarios. Compara diferentes tratamientos con diferentes resultados. Se utilizan menos porque es muy difícil transformar unidades de salud en términos monetarios.

En el ámbito de la DRE, se mantiene el interés de estos tipos de estudios que permiten el análisis de los aspectos económicos ligados a las intervenciones nutricionales tanto en el ámbito asistencial como en el académico y de investigación.

En nutrición como en otras áreas de la medicina cuando analizamos la idoneidad de tal o cual procedimiento diagnóstico o terapéutico valoramos si el procedimiento puede funcionar, esto es lo que hacemos cuando hacemos un Ensayo Clínico Controlado, pero lo hacemos en una situación claramente experimental (Medicina Basada en la Evidencia). En ocasiones valoramos si realmente funciona, es decir hacemos estudios observacionales, en las condiciones habituales (Medicina Basada en la Asistencia). Y por último evaluamos si vale la pena, estudiamos la eficiencia, lo que nos ayuda a tomar decisiones extendiéndolo a toda la población, y lo hacemos desarrollando los estudios de coste efectividad como ya hemos visto (Medicina Basada en la Eficiencia).

En los últimos años ha aumentado la producción científica de estudios de costes en nutrición

clínica que nos acercan a nuestra realidad tangible y nos permiten organizarnos y planificar con éxito las intervenciones nutricionales de manera eficiente con el objetivo de mejorar la calidad y la seguridad asistencial.

### >> IMPACTO ECONÓMICO DE LA DESNUTRICIÓN RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD

La desnutrición ha sido definida como un estado de nutrición en el que una deficiencia de energía, proteínas y otros nutrientes causa efectos adversos medibles en la composición y función de los tejidos/órganos y en los resultados clínicos. La DRE aumenta las cifras de morbilidad, mortalidad, ingresos hospitalarios y duración de la estancia. Estas cifras más elevadas suponen lógicamente un aumento del uso de recursos sanitarios<sup>18</sup>.

Los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de la DRE se mantiene en cifras invariables en los últimos 60 años, oscilando entre el 20% y el 50% de los pacientes ingresados en centros hospitalarios. En nuestra opinión esta variabilidad depende de los tipos de población estudiada, las características de los centros sanitarios implicados, el área geográfica estudiada y el tipo de metodología utilizada para el cribado nutricional.

La media de pacientes ingresados en un centro hospitalario con DRE o en riesgo de desnutrición encontrada en los estudios Europeos y Americanos se sitúa en cifras en torno al 31%. La mayoría

de los estudio excluyen pacientes en la unidades de cuidados intensivos (UCI). El estudio de Korfal G *et al.*, realizado en 29.139 pacientes de 34 hospitales de Turquía, utilizando como método diagnóstico el NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), estableció una prevalencia media desnutrición al ingreso del 15% de elevándose la cifra a 52% en las UCIs frente a valores bajos en pacientes ingresados en servicios de otorrinolaringología (3,9%). Sólo el 51,8% de ellos recibían soporte nutricional<sup>19</sup>.

El estudio PEDYCES® (Prevalencia de la Desnutrición Hospitalaria en España y sus Costes Asociados), que ha evaluado la situación de 1.707 pacientes, seleccionados aleatoriamente de 31 hospitales de los distintos niveles de atención hospitalaria representativos de todo el estado español, en condiciones de práctica habitual, muestra cifras de prevalencia media del 23%, alcanzando un 37% entre los pacientes mayores de 70 años. Los pacientes desnutridos presentaban prioritariamente enfermedades neoplásicas, respiratorias y cardiovasculares<sup>20</sup>. En este estudio se excluyeron los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, quemados, obstetricia, oftalmología, dermatología, psiquiatría, unidades de trastornos del comportamiento alimentario, paliativos, urgencias, así como unidades de corta estancia<sup>21</sup>. Si trasladásemos la cifra de prevalencia encontrada en este estudio a los valores aportados por el CMBD (Conjunto Mínimo de Base de Datos) que considera todos los ingresos de todo el estado español documentados, durante el mismo periodo de 2009, la

cifras de desnutridos en la población hospitalaria habrían sido de 754.876 pacientes, y muy probablemente un gran número de ellos no habrían sido diagnosticados, ni tratados.

La DRE afecta significativamente al periodo de convalecencia de la enfermedad de base, de la cirugía a la que haya sido sometido el paciente o de la agresión traumática. La curación de heridas y la consolidación de fracturas se retrasan. En los pacientes desnutridos la fase aguda inflamatoria se prolonga, y se produce un descenso en la proliferación de fibroblasto, en la síntesis de colágeno y en la angiogénesis. La desnutrición ha sido asociada a un elevado riesgo postoperatorio, en particular con el riesgo de infección nosocomial, en especial neumonías, insuficiencia renal aguda, fallo respiratorio, y aumento de días de ventilación mecánica y estancia en UCI<sup>22,23</sup>.

Es evidente que este aumento de morbilidad tiene un impacto sanitario importante condicionando un aumento de la estancia hospitalaria y del consumo de recursos. Son muchos los estudios que muestran prolongación de estancias hospitalarias, desde 2 hasta 25 días, según los distintos autores (tabla I). El estudio PREDYCES® ha evidenciado cifras similares a la media. Además muestra que el 9,6% de los pacientes que se desnutren durante su estancia hospitalaria. Los pacientes desnutridos duplican los días de estancia cuando se comparaba con pacientes no desnutridos ( $15,2 \pm 9,2$  vs  $8,0 \pm 5,2$  días). Un periodo más prolongado de estancia hospitalaria, y un tratamiento más intensivo del proceso y las

**TABLA I.** IMPACTO DE LA DESNUTRICIÓN EN LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA

Autor y año	Nº de pacientes	Servicios	Diferencias de estancia atribuible a la DRE (días)
Edigton 2000	850	Varios	3,2
Pirlich 2006	1.886	Varios	4
Ockenga 2005	541	Gastroenterología	4,2
Pérez de la Cruz 2004	650	Varios	4,3
Correia 2003	9.348	Varios	6,6
Amaral 2007	469	Varios	7,1
PREDYCES® 2010	1.707	Varios	7,2
Cederholm 1995	205	Geriatría	25

Modificada de J. Álvarez en Desnutrición y enfermedad crónica<sup>18</sup>.

complicaciones del paciente desnutrido, tiene importantes y gravosas consecuencias económicas ya que para el mismo GRD (Grupo Relacionado para el Diagnóstico) puede duplicar su coste<sup>22</sup>. En esta línea el estudio PREDYCES® demostró que el coste de la estancia de los pacientes desnutridos al alta versus los no desnutridos fue un 50% adicional (6,408 € vs 12,237 €).

Pero no sólo la estancia hospitalaria se prolonga y es más costosa, sino que además los pacientes muestran elevadas tasas de reingresos (17%-48%) a los 15, 30, 90 días y hasta los 6 meses después del alta hospitalaria<sup>24-26</sup>.

Guest *et al.*<sup>27</sup>, muestran como los pacientes desnutridos en la comunidad tienen más comorbilidades y el doble de necesidades que los no desnutridos. Duplican el número de frecuentaciones a la consulta de su médico de cabecera, a la enfermera, al propio hospital tanto al servicio de urgencias como a los servicios clínicos etc. En definitiva, el consumo de recursos socio sanitarios es más elevado para los pacientes con DRE que para los no desnutridos. Con un incremento de coste mayor del 34% cuando se refiere a las consultas del médico de cabecera o las admisiones hospitalarias o a las prescripciones farmacológicas.

Distintos estudios ponen de manifiesto la carga económica que supone la desnutrición de la población. En 2003, el gasto anual estimado en el manejo de pacientes desnutridos y en riesgo de desnutrición en el Reino Unido era al menos de 7,3 billones de £ (10,5 billones de €); 3,8 billones de ellos se debían al tratamiento de pacientes en hospitales de agudos y 2,6 billones en larga estancia. Una pequeña proporción del gasto se debía a la asistencia de pacientes por el médico de cabecera y la necesidad de soporte nutricional en la comunidad. La mayor parte del coste, casi 5 billones de £ era gastado en la atención a pacientes mayores de 65 años<sup>28</sup>.

En una reciente publicación R Stratton recuerda que este gasto ha aumentado. A fecha de 20 de marzo de 2012, la estimación del gasto en DRE ha sido de 15.63 billones de € anuales (calculado con datos poblacionales 2007 registrando una población de 60 millones de personas)<sup>29</sup>.

Si repitiéramos el ejercicio que hemos hecho antes trasladando las cifras de prevalencia y coste de la

desnutrición de la muestra poblacional del estudio PRDEYCES a la totalidad de pacientes registrados en el CMBD, el coste potencialmente atribuible a la Desnutrición Hospitalaria en España estaría entre 911 y 1697 millones de € considerando distintos escenarios (desnutrición al ingreso, desnutrición al alta y desnutrición durante el ingreso).

Sin embargo, lo que resulta sorprendente es que conociendo el enorme coste de la DRE no se implementen medidas para su detección y tratamiento adecuado. Los estudios europeos y del Reino Unido muestran que más del 80% de los pacientes desnutridos están infratratados<sup>30</sup>.

La DRE es un problema común en todos los niveles de atención sanitaria, desde atención primaria a especializada y en centros de atención geriátrica. Un aspecto de gran interés es su estrecha relación con el progresivo envejecimiento de la población europea. La DRE es la mayor y más frecuente causa de discapacidad en la población anciana que vive en su domicilio o en instituciones. Ésta circunstancia debe de ser tenida en cuenta por el impacto social y financiero que supone. Como hemos visto la desnutrición es con mucha frecuencia deficientemente reconocida y tratada. Es por tanto un grave problema de salud pública y de coste económico prevenible. Su coste sobrepasa los 120.000 millones de euros anuales en Europa. Según la European Nutrition Health Alliance (ENHA) en Europa hay 20 millones de personas que sufren desnutrición<sup>31</sup>.

## >> EN BUSCA DE LA EFICIENCIA NUTRICIONAL

Existe una fuerte tendencia internacional hacia la adopción del criterio de eficiencia como elemento de priorización en sanidad. En el informe anteriormente ya comentado de la OMS se calcula que entre el 20% y el 40% del gasto sanitario total se pierde por la ineficiencia<sup>6</sup>. Tomar conciencia con esta realidad, siempre y más aun en situaciones de crisis, convierte la búsqueda de las eficiencias es un deber inexcusable e imprescindible para mantener una mejora continua de la calidad asistencial. En nuestra opinión la DRE constituye una de las bolsas de ineficiencia del sistema.

Existen evidencias a considerar que muestran los beneficios en salud que suponen una adecuada

atención nutricional de los pacientes hospitalizados. La repleción nutricional ha demostrado que reduce el riesgo de úlceras por presión, infecciones, cargas de enfermedad y de muerte, así como mejora la calidad de vida de vida.

Hace ya 15 años un grupo de economistas y gestores hospitalarios americanos del Nutritional Care Management Institute (Georgia) demostraron que una atención nutricional de alta calidad en los centros sanitarios ahorra costes. Pusieron en marcha un estudio para evaluar el consumo de recursos en un hospital con un equipo de soporte nutricional<sup>32</sup>. Para ello revisaron 19 hospitales incluyendo en el estudio 2337 pacientes, con una estancia media de más de 7 días. Se pudieron evaluar 1767 pacientes de los que el 94% (1672 pacientes presentaban al menos 1 de 8 factores de riesgo nutricional: pérdida de peso, enfermedad de base, fiebre, cirugía, niveles de albúmina etc.). Calificaron la atención nutricional de los pacientes como baja, media o alta calidad de cuidados nutricionales. Baja calidad nutricional hacía referencia a intervención nutricional tardía o no intervención, infrecuente presencia de servicio de nutrición clínica, uno o combinación de varios factores. Calidad media nutricional se entendía como precoz intervención nutricional o frecuentes servicios de cuidados alimentarios, uno u otro pero no ambos. Y alta calidad nutricional significaba intervención precoz, con aumento de aportes, uso de suplementación oral, soporte nutricional con nutrición enteral y parenteral en caso necesario y monetarización.

Sólo el 7,5% de los pacientes gozaban de un cuidado nutricional de alta calidad, para el 27,3% era de media calidad y para el 65,1% de los pacientes presentaban un cuidado de baja calidad y tenían peor estancia hospitalaria aumentando en más de dos días (12,2 vs 14,4). Los autores estiman un ahorro de coste de 1.778.143 dólares si se hubiera aplicado la alta calidad de atención nutricional al 100% de los pacientes desnutridos.

Otros estudios de intervención nutricional más actuales como el del grupo suizo de Starke *et al.*, mantienen la misma línea argumental considerando el impacto positivo económico de la alta calidad de atención nutricional<sup>33</sup>. Estos autores evaluaron 132 pacientes en riesgo nutricional o desnutridos que eran asignados a un grupo con-

rol (GC) o a un grupo de intervención (GI). Los del GC recibieron los cuidados nutricionales habituales del centro que incluía prescripción de suplementación oral estandarizada y si fuera necesario terapia nutricional prescrita por el clínico, mientras que el GI recibían un abordaje individualizado e integral de su tratamiento nutricional haciendo una valoración nutricional al detalle, con cálculo de requerimientos, suplementación con alimentos naturales, fortificación de determinadas comidas con maltodextrinas, aportes grasos o proteínas y además se añadían «snacks» y suplementos orales. Resultó que el GI presentaron menos complicaciones, necesitaron menos reingresos y menos necesidad de tratamiento antibióticos. Así mismo en este grupo fueron mayores las ingestas diarias de energía y proteínas que hizo posible mantener el peso corporal mientras que en el GC se evidenció pérdida de peso.

En líneas generales la alta calidad en el cuidado nutricional incluye la presencia de equipos de soporte nutricional (ESN). Son varios los estudios que han demostrado que la presencia de ESN es CE en la atención nutricional de los pacientes desnutridos o en riesgo, mostrando reducción de complicaciones metabólicas, estancia hospitalaria y la reducción del uso inapropiado de la NP<sup>10,34</sup>. Al igual que es CE la mera existencia en los centros anglosajones de una enfermera en el ESN implicándose en los cuidados del catéter central, consiguiéndose reducciones de la tasa de infecciones a catéter del 24% al 0%, así como complicaciones mecánicas del 33,5% al 3,7%<sup>35</sup>.

La mayoría de los pacientes identificados en riesgo de desnutrición o desnutridos pueden ser manejados utilizando la vía oral adecuando su alimentación (modificaciones de texturas, fortificaciones, toma de tinte en pie extras, etc.) y a veces con la toma de suplementos orales. El especial cuidado y atención a la alimentación natural de pacientes geriátricos institucionalizados ha demostrado tener un impacto económico positivo<sup>36</sup>.

En la última década se han publicado varias revisiones sistemáticas, metaanálisis y «revisiones de revisiones», con el objetivo de demostrar que la utilización de los suplementos orales (SO) en algunas situaciones clínicas pueda considerarse una medida coste efectiva por su impacto sobre la morbimortalidad de los pacientes tratados<sup>30,37-40</sup>.



La estancia hospitalaria y las readmisiones han sido otras de las variables clínicas estudiadas con resultados también muy positivos relacionados con la toma de SO<sup>41,42</sup>, así como la calidad de vida como muestran estudios recientes<sup>43</sup>.

La mayoría de los estudios se han realizado con SO que aportaban entre 250-600 Kcal y tenían una composición variable siendo de gran interés la calidad y cantidad de macro y micronutrientes, especialmente los aportes proteicos. Los periodos de suplementación estudiados han sido variados desde 1 semana hasta 2 años, aunque en la mayoría el periodo de tratamiento no ha sido superior a 3 meses. También las patologías eran muy variadas.

Una revisión de la Cochrane realizada sobre suplementación en pacientes con fractura de cadera sugiere que los SO con elevado contenido proteico frente a los SO sin proteínas reducen significativamente las complicaciones y la mortalidad<sup>44</sup>. En general la toma de SO en pacientes institucionalizados y en la comunidad aumenta la carga energética y proteica total ingerida lo que tienen efectos positivos en su salud, siendo esa una circunstancia especialmente importante en los grupos de ancianos.

Es de especial interés el impacto que sobre costes sanitarios tiene el uso de SO. La BAPEN (British Association of Parenteral and Enteral Nutrition) en uno de sus informes económicos elaborados en 2003 refería que el coste ahorrado en determinados grupos de pacientes hospitalizados era de 850 libras por paciente (1.022 euros a 20 de marzo de 2012) concluyendo que el uso de SO es coste efectiva en pacientes con cirugía gastrointestinal y ortopédica<sup>38</sup>. Así mismo el uso de SO y de nutrición enteral completa es también coste efectiva en la prevención de úlceras por presión en los pacientes en riesgo suponiendo un ahorro neto desde 5 libras (6 euros) hasta 460 libras (553 euros) por paciente con úlceras en estadio I al IV respectivamente<sup>45</sup>.

Además de los estudios que evalúan la eficacia de cuidados en la alimentación natural y los SO nos parece importante considerar la eficacia de distintos tipos de soporte nutricional, nutrición enteral *versus* nutrición parenteral. En esta línea un reciente estudio de intervención prospectivo de Jie y colaboradores, desarrollado en el John Hopkins Hospital de Baltimore y en 2 hospitales

universitarios de Beijing (China) evalúa el impacto de las medidas de soporte nutricional al uso en cada centro administradas pacientes. Mediante la aplicación del test de cribado NRS 2002 se identificaron un 45,2% de pacientes en riesgo de desnutrición de un total de 1831 evaluados, esta identificación era ciega para los clínicos del estudio. Los pacientes se dividieron 3 grupos. Un grupo a los que no se les hacía ningún tipo de soporte, un segundo grupo que utilizaba NE (nutrición enteral) y un 3 grupo que utilizaba NP (nutrición parenteral). Se evaluaron las complicaciones infecciosas y no infecciosas. Los hallazgos mostraron que los pacientes tratados con NP y NE presentaron una menor tasa de complicaciones comparados con los que no recibieron ningún tipo de soporte nutricional. Además las complicaciones infecciosas eran menores en número en el grupo de NE que en el grupo de NP cuando se comparaba con los pacientes sin soporte nutricional<sup>46</sup>. La aplicación de la metodología de análisis económico en estudios similares permitirá objetivar el ahorro intuido del uso racional de las distintas técnicas de soporte nutricional en los pacientes desnutridos y en riesgo nutricional como ya hemos comentado anteriormente con los estudios que desde hace una década reivindican la normalización de los equipos de soporte nutricional en los centros sanitarios.

## >> FINANCIACIÓN Y POLÍTICAS DE AHORRO

La financiación de la desnutrición y de las medidas de soporte nutricional es un tema complejo porque depende de las políticas sanitarias de cada país. En líneas generales la codificación y los Grupos Relacionados para el Diagnóstico (GRD) son herramientas de la gestión sanitaria para atender la financiación de los procesos en países como Estados Unidos, Alemania, Italia, Escandinavia, Portugal y España. En otros países como Francia, Irlanda o Gran Bretaña los GRD se utilizan para evaluar las cargas y realizar las planificaciones sanitarias pero no para los reembolsos.

Hace unos años Ockenga *et al.*, pusieron de manifiesto que la codificación de la desnutrición en Alemania tenía un impacto en el reembolso de un 8,3%. Sin embargo cuando evaluaron, en un subgrupo de pacientes, los costes directos relacionados con las intervenciones nutriciona-

les evidenciaron que éstos no eran plenamente cubiertos con el reembolso que se obtiene cuando se codifica la desnutrición.

Desde un punto de vista económico es mandatorio no solo velar por los cambios en la gestión del reembolso, sino que es imprescindible investigar sobre los costes adicionales de las intervenciones nutricionales. Los datos de este estudio muestran que el reembolso de la desnutrición en Alemania sólo cubre el 75% de los costes directos de las intervenciones nutricionales sin considerar los beneficios adicionales de la intervención nutricional como reducción de infecciones nosocomiales; mejoría del cierre de heridas, reducción de la estancia hospitalaria<sup>47</sup>.

En el ámbito de la nutrición clínica, una buena gestión clínica se consigue con un manejo nutricional eficiente. Los sistemas de información constituyen una de las mejores herramientas de la gestión sanitaria y somos los clínicos los principales responsables de ellos. La correcta codificación de la desnutrición hospitalaria, de los procedimientos utilizados en su tratamiento y su comunicación en el informe de alta del paciente, no sólo ayuda a mejorar los sistemas de información del centro hospitalario y su financiación, sino que deja patente la repercusión que una actividad clínica como la Nutrición Clínica puede tener sobre los resultados hospitalarios globales, medidos en términos de efectividad, eficacia y calidad.

La desnutrición y la nutrición artificial, implican complicaciones y aumento de consumo de recursos, por su diagnóstico aumenta el peso de los GRD de los pacientes y modifica el Case Mix de los centros. De forma general, se pretende que la financiación de los centros sanitarios españoles se realice mediante un ajuste en la cuenta de ingresos y gastos, utilizando una tarifa negociada, que se ha dado en llamar Unidad de Complejidad Hospitalaria (UCH) o Tarifa de UCH. La financiación de cada centro se ve modificada atendiendo a su Case Mix. De tal manera que si no se registra y codifica la desnutrición o las medidas de soporte utilizadas daremos una imagen de gestión ineficiente. Habremos gastado recursos en la atención de los pacientes desnutridos que no podrán ser financiados por no haber sido considerada su codificación, ni tenido en cuenta el cambio del GRD en el aumento de complejidad de los pacientes tratados. Esta circuns-

tancia nos colocara en situación deficitaria por gestión ineficiente<sup>10,11</sup>. La codificación de la desnutrición consigue mejorar los reembolsos ajustando el balance presupuestario de cada centro.

En el ámbito ambulatorio, la financiación de la Nutrición Enteral Domiciliaria (NED) es muy variable en los distintos países atendiendo al modelo sanitario de gestión general.

En nuestro país la NED se considera como prestación del Sistema Nacional de Salud regulada por una Orden Ministerial de 11 de junio de 1998 que ha sido revisada y adaptada, a la luz de los nuevos avances científicos y nuevos productos, en el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su autorización. Podríamos decir que el espíritu que rige esta norma atiende tres consideraciones:

- 1.º Se financian los productos de nutrición enteral definidos como fórmula completa y módulos, no así los suplementos.
- 2.º Se exige que se utilice de forma preferente un acceso digestivo (sonda nasogástrica u ostomías) aunque también se acepta la vía oral («nutrición enteral principalmente por sonda y ocasionalmente por vía oral»)
- 3.º Solo se financiará la prestación si el paciente presenta alguna de las patologías de base recogidas en el Anexo I modificado (fig. 2).

La Orden SCO/3858/2006, de 5 de diciembre, por la que se regulan determinados aspectos relacionados con la prestación de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud, ha concretado los criterios que definen los tipos de productos que, por sus características, serían susceptibles de financiación pública, de acuerdo con las patologías, situaciones clínicas y demás requisitos que regula el Real Decreto 1030/2006. Además, ha supuesto la revisión de todos los productos dietéticos que a la fecha de entrada en vigor de esa orden eran susceptibles de financiación por el Sistema Nacional de Salud, para verificar si cumplían los requisitos establecidos en la misma<sup>18</sup>.

En nuestra realidad asistencial los planteamientos establecidos en estas normas crean confusión.

**TABLA II. RELACIÓN DE PATOLOGÍAS SUBSIDIARIAS DE RECIBIR NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA FINANCIADA POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD SEGÚN NORMATIVA VIGENTE A 31 DE AGOSTO 2012**

1) Pacientes con alteraciones mecánicas de la deglución o del tránsito, que cursan con afagia o disfagia severa y precisan sonda:

- Tumores de cabeza y cuello.
- Tumores de aparato digestivo (esófago, estómago).
- Cirugía ORL y maxilofacial.
- Estenosis esofágica no tumoral.

Excepcionalmente, en casos de disfagia severa y si la sonda está contraindicada, podrá utilizarse nutrición enteral sin sonda, previo informe justificativo del facultativo responsable de la indicación del tratamiento.

2) Pacientes con trastornos neuromotores que impidan la deglución o el tránsito y que precisan sonda:

- Enfermedades neurológicas que cursan con afagia o disfagia severa:
  - Esclerosis múltiple.
  - Esclerosis lateral amiotrófica.
  - Síndromes miasteniformes.
  - Síndrome de Guillain-Barré.
  - Secuelas de enfermedades infecciosas o traumáticas del sistema nervioso central.
  - Retraso mental severo.
  - Procesos degenerativos severos del sistema nervioso central.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Tumores cerebrales.
- Parálisis cerebral.
- Coma neurológico.
- Trastornos severos de la motilidad intestinal: Pseudoobstrucción intestinal, gastroparesia diabética.

3) Pacientes con requerimientos especiales de energía y/o nutrientes:

- Síndromes de malabsorción severa:
  - Síndrome de intestino corto severo.
  - Diarrea intratable de origen autoinmune.
  - Linfoma.
  - Esteatorrea posgastrectomía.
  - Carcinoma de páncreas.
  - Resección amplia pancreática.
  - Insuiciencia vascular mesentérica.
  - Amiloidosis.
  - Esclerodermia.
  - Enteritis eosinofílica.
- Enfermedades neurológicas subsidiarias de ser tratadas con dietas cetogénicas:
  - Epilepsia refractaria en niños.
  - Deficiencia del transportador tipo I de la glucosa.
  - Deficiencia del complejo de la piruvato-deshidrogenasa.

(Continúa)

**TABLA II. RELACIÓN DE PATOLOGÍAS SUBSIDIARIAS DE RECIBIR NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA FINANCIADA POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD SEGÚN NORMATIVA VIGENTE A 31 DE AGOSTO 2012 (CONT.)**

Alergia o intolerancia diagnosticada a las proteínas de leche de vaca en lactantes, hasta dos años si existe compromiso nutricional.

- Pacientes desnutridos que van a ser sometidos a cirugía mayor programada o trasplantes.
- Pacientes con encefalopatía hepática crónica con intolerancia a las proteínas de la dieta.
- Pacientes con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, neurológicamente asintomáticos.

4) Situaciones clínicas cuando cursan con desnutrición severa:

- Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. radioterápico.
- Patología médica infecciosa que comporta malabsorción severa SIDA.
- Fibrosis quística.
- Fístulas enterocutáneas de bajo débito.
- Insuficiencia renal infantil que compromete el crecimiento del paciente.

Por un lado fuerzan la conversión de los suplementos orales en fórmulas completas y excluye a los productos de textura modificada con el requerimiento de la sonda. Además impiden que un paciente con enfermedad neurológica progresiva pueda prevenir o tratar la desnutrición con aporte de NED por vía oral como paso previo a la sonda de alimentación definitiva. Por otro lado, considerar la NED a la administración de fórmula por sonda y que cubra más del 75% de los requerimientos se aleja de la realidad debido a falta de normativa sobre suplementos y disfagia, entre otros. También debemos considerar algunas ausencias en la lista de enfermedades aprobadas [Patologías huérfanas: Caquexia (cancerosa, cardíaca y respiratoria). Disfagia. Insuficiencia renal crónica del adulto. Anorexia nervosa. Rehabilitación tras enfermedad catabólica] que excluyen el criterio del facultativo y limitan la eficacia de su intervención. La exclusión de algunas patologías tiene una importante repercusión sociosanitaria. Se discrimina al mayor, especialmente al más frágil y al ingresado en una residencia. Por último la interpretación de la norma administrativa ha permitido una alta variabilidad en la práctica de la gestión de esta prestación (indicación, prescripción, distribución y dispensación, monitorización...), lo que está creando desigualdad territorial en las prestaciones al paciente<sup>48</sup>.

Toda esta reglamentación vigente va a ser modificada en breve a la luz del desarrollo del Real Decreto ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del

Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y la seguridad de las prestaciones, que a la hora de cerrar la edición de este texto aún no se ha producido (31 de agosto de 2012).

En la última década se viene apreciando un incremento notable en el gasto en productos dietéticos siendo este superior a la evolución del gasto farmacéutico, estabilizándose en los últimos años. En 2006 el gasto per capita en productos dietéticos está alrededor de 2,7- 3 millones de €/año (aproximadamente el 1-1,5 % de gasto farmacéutico) [IMS 2006: 121.641.489 €]. Entre los años 2000 y 2007 sólo en Andalucía el gasto se multiplicó por 37<sup>49</sup>. Ello se debe probablemente a incremento de la población diana tratada, al mayor número de las Unidades de Nutrición, a la concienciación cada vez mayor de los profesionales sanitarios sobre la trascendencia de una nutrición correcta y finalmente al mayor número de pacientes malnutridos que se diagnostican en Atención Primaria.

Parece imprescindible que en la toma de decisiones que marquen las políticas de ahorro se tengan en consideración las medidas coste — efectiva como la implementación de medidas de cribado nutricional, la racionalización del uso de nutrición enteral o el uso de suplementos orales como hemos revisado con anterioridad. Sería un error grave focalizar la reducción de costes en dejar de financiar productos de nutrición enteral y desatender los pacientes con desnutrición porque es evidente que las consecuencias serán más gravosas con costes del tratamiento de las com-

plicaciones de la desnutrición que deberemos soportar.

El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en el Reino Unido ha publicado una guía donde revisa las medidas aconsejadas para conseguir ahorro de costes sanitarios. Entre las 4 primeras recomendaciones se encuentra la atención nutricional adecuada (incluyendo cuidados en la alimentación, SO, NE y NP). La guía deja claro que si los pacientes están bien nutridos se podría permitir un ahorro en complicaciones como infecciones pulmonares secundarias, úlceras por presión, abscesos de heridas y fallo cardiaco. Así mismo una reducción de la estancia, readmisiones hospitalarias o visitas al médico de cabecera. Este ahorro ha sido cifrado en 28.472 libras (34.166 euros) por 100.000 personas<sup>50</sup>.

Para finalizar me gustaría destacar la experiencia Holandesa como ejemplo de trabajo común entre sanitarios y autoridades sanitarias «*Dutch Malnutrition Steering Group*» en la lucha contra la DRE en el marco de una política sanitaria de ahorro de costes. Este grupo directivo contra la desnutrición en Holanda ha sido capaz de implementar medidas obligatorias de cribado nutricional en todos los centros para la identificación de pacientes en riesgo nutricional y permitir así su cuidado integral. Para ello Kruzenga *et al.*, diseñaron cuestionarios de detección de la desnutrición, ágiles y fáciles de realizar, en los distintos niveles asistenciales (comunidad, hospitales y residencias geriátricas). La realización de test de cribado se ha considerado por el Ministerio de Sanidad Holandés de obligado cumplimiento como criterio de calidad del centro. La inversión del cribado de 75 € de un día reduce la estancia hospitalaria en 1 día, reduciendo claramente el coste. Además de los test han desarrollado herramientas formativas, protocolos y guías de trabajo y asesoramiento para el desarrollo de planes

de cuidados nutricionales disponibles en su web (<http://www.fightmalnutrition.eu/fight-malnutrition/the-dutch-approach/>) que han sido traducidos a distintos idiomas (inglés, español, francés, alemán, italiano y portugués). Todas estas iniciativas forman parte de un proyecto vivo que intenta optimizar la atención nutricional en los centros socio sanitarios holandeses. Se plantean objetivos cuantificando el porcentaje de pacientes cribados en admisión, evaluación de ingestas, control de la estancia hospitalaria, etc. Éstos se identifican como criterios de calidad refrendados por el gobierno holandés atendiendo al «*Dutch Malnutrition Steering Group*».

## >> REFLEXIONES FINALES

Invertir en salud es fundamental para forjar un futuro mejor y más seguro. Invertir en una adecuada nutrición tiene efectos sobre la productividad de la población, sobre la educación en niños y adolescentes mejorando su desarrollo intelectual, supone ahorro porque permite controlar el gasto y por supuesto se traduce en mantener el estado del bienestar.

El ejemplo holandés parece un buen camino a seguir en la lucha contra la desnutrición relacionada con la enfermedad. Los resultados que el *Dutch Malnutrition Steering Group* va presentando auguran que los análisis económicos de sus iniciativas demostrarán que son coste efectivas.

La realidad es que se evidencia en los estudios de costes económicos que existen medidas de nutrición que suponen ahorro y contención del gasto. No quedan argumentos para seguir mirando para otro lado. Es una necesidad y una obligación de los equipos sanitarios, políticos y pacientes tomar medidas de lucha contra la desnutrición ¡Pongámonos todos manos a la obra para mejorar nuestra realidad!

## BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.who.int/topics/nutrition/es/> (Consultado 28 agosto 2012).
2. [http://www.who.int/topics/health\\_economics/es/](http://www.who.int/topics/health_economics/es/) (Consultado 28 agosto 2012).
3. Brosa M. Aspectos económicos de la nutrición clínica En: Álvarez Hernández J, García Luna PP, editores. Gestión en Nutrición Clínica. Barcelona: Editorial Glosa S.L.; 2009. p. 239-252.
4. Lenoir-Wijnkoop I, Dapoigny M, Dubois D, van Ganse E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Hutton J et al. Nutrition economics —characterising the economic and health impact of Nutrition. *Br J Nutrition* 2011; 105: 157-166.

5. Arjona M. Gestión empresarial aplicada a la salud. Balance Scorecard de una unidad hospitalaria. En: Álvarez Hernández J, García Luna PP, editores. *Gestión en Nutrición Clínica*. Barcelona: Editorial Glosa S.L.; 2009. p. 99-123.
6. Base de datos de la OCDE sobre la salud 2012 España en —OCDE. Disponible en: <http://www.oecd.org/spain/BriefingNoteESPANA2012inSpanish.pdf> (Consultado 28 agosto 2012).
7. La Financiación de los Sistemas de Salud. El camino hacia la cobertura universal. OMS 2010. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2010/es/> (Consultado 28 agosto 2012).
8. Wisbaum W. La Desnutrición Infantil. Causas, consecuencias, y estrategias para su prevención y tratamiento. UNICEF España, editor. Madrid, Noviembre 2011.
9. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F por el Grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (10): 379-382.
10. Álvarez J, Peláez N, Muñoz A. Impacto del diagnóstico de desnutrición y el soporte nutricional en los grupos relacionados con el diagnóstico. ¿Merece la pena? *Endocrinología y Nutrición* 2007; 54 (2): 61-67.
11. Álvarez J, Monereo S, Ortiz P, Salido C. Gestión en Nutrición Clínica. *Nutr Hosp* 2004; XIX (3): 125-134.
12. Allison SP. Cost-effectiveness of nutritional support in the elderly. *Proceeding of the Nutrition Society* 1995; 54: 693-699.
13. Hedberg AM, Laison DR, Aday LA, Chow J, Suki R, Houston S et al. Economic implications of an early postoperative enteral feeding protocol. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 802-807.
14. Howard L. A Global perspective of home Parenteral and enteral nutrition. *Nutrition* 2000; 16: 625-628.
15. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 146: 473-481.
16. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria* 2002; 16(4): 334-343.
17. Elia M, Stratton RJ. A cost-utility analysis in patients receiving enteral tube feeding at home and in nursing homes. *Clin Nutr* 2008; 27: 416-423.
18. Álvarez Hernández J. Desnutrición y enfermedad crónica. *Nutr Hosp* 2012; 5(1): 4-16.
19. Korfal G, Gündogdu H, Aydintug S, Mois Bahar, Besler T, Moral AR et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009; 28: 533-537.
20. Álvarez Hernández J, Planas Vila M, León Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya Pérez S, García Luna PP et al on behalf of the PREDYCES® Study researchers. *Nutr Hosp* 2012; 27 (4): 1049-1059.
21. Planas M, Álvarez J, García de Lorenzo A, Celaya S, León M, Gracia Lorda P et al. The burden of hospital in Spain: methods and development of the PREDYCES study. *Nutr Hosp* 2010; 25(6): 1020-1024.
22. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease —related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.
23. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Flippi J et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr* 2004; 92: 105-111.
24. Planas M, Audivert S, Pérez Portabella C, Burgos R, Puigross C, Casanelles JM et al. Nutritional status among adult patients admitted to an university —affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004; 23: 1016-1024.
25. Lobo G, Ruiz MD, Pérez de la Cruz AJ. Desnutrición hospitalaria: relación con la estancia media y la tasa de ingresos prematuros. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 377-384.
26. Lim SL, Ong K CB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3 year mortality. *Clin Nutr* (2011), doi: 10.1016/j.clinu.2011.11.001
27. Guest JF, Panca M, Baeyens JP, de Man F, Ljungqvist O, Pichard C et al. Health economic impact of managing patients following a community —based diagnosis of malnutrition in the UK. *Clin Nutr* 2011; 30: 422-9
28. Russell CA. The impact of malnutrition on healthcare cost and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. *Clin Nutr Supplements* 2007; 2: 25-32.
29. Elia M, Stratton RJ. Calculating the cost of disease-related malnutrition in the UK. En: Elia M, Russell CA, editores. *Combating malnutrition: Recommendation for action*. Redditch. BAPEN, 2009.
30. Stratton RJ. Clinical and economic effect of managing malnutrition. *Nutr Hosp* 2012; 5 (1): 87-95.
31. Ljungqvist O, De Man F. Under Nutrition —a major health problem in Europe. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 368-370.
32. Smith PE, Smith AE. High-quality nutritional interventions reduce costs. *Healthcare Finance Management* 1997; 51: 66-69.
33. Starke J, Schneider H, Altheld B, Stehle P, Meier R. Short-term individual nutritional care as part of routine clinical setting improves outcome and quality of life in malnourished medical patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 194-201.
34. Payne-James J. Cost-effectiveness of Nutritional Support Teams. Are they necessary? *Nutrition* 1997; 13: 928-930.

35. Jacobs DO, Melnik G, Forlaw L, Gebhardt C, Settle RG, DiSipio M et al. Impact of a nutritional support service on VA surgical patients. *J Am Coll Nutr* 1984; 3: 311-315.
36. Lorefält B, Andersson A, Wirehn AB, Wilhelmsson S. Nutritional status and health care cost for the elderly living in municipal residential homes—an intervention study. *J Nutr Health & Ageing* 2011; 15: 92-97.
37. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: An evidence based approach to treatment. Oxford: CABI Publishing. 2003.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition Support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and Parenteral nutrition (clinical guideline 32). London, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2006.
39. Stratton RJ, Ek A-C, Engfer M et al. Enteral nutrition support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2005; 4: 422-450.
40. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med* 2006; 144: 37-48.
41. Norman K, Kichner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non —neoplastic gastrointestinal disease— a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2008; 27: 48-56.
42. Cawood AL, Elia M, Freeman R, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high-protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev* 2012; 11: 278-296.
43. Norman K, Pirlich M, Smoliner C, Kilbert A, Schulzke JD, Ockenga J et al. Cost-effectiveness of a 3 month intervention with oral nutritional supplements in disease-related malnutrition: a randomized controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 735-742.
44. Avenell A, Handoll NH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001880.
45. Elia M, Stratton RJ. A cost-benefit analysis of oral nutritional supplements in preventing pressure ulcers in hospital. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 640-641.
46. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Efron DT, Zhu SN, Yu K et al. Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: A multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals. *Nutrition* 2010; 26: 1088-1093.
47. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Loch H. Nutritional assessment and management in hospitalized patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nutr* 2005; 24: 913-919.
48. García de Lorenzo A, Álvarez J, Calvo M<sup>ª</sup>V, Celaya S, Cruz Jentoft S, de la Cuerda C et al. V Foro de Debate SENPE. Problemática actual de la nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. *Nutr Hosp* 2008; 23(2): 81-84.
49. Oliveira G, Tapia MJ, Colomo N. Costes frente a beneficios de los suplementos nutricionales orales. *Nutr Hosp* 2009; 24: 251-259.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London. NICE 2009 Disponible en: [www.nice.org.uk/usingguidance/benefitsoimplementation/costsavingsguidance.jsp](http://www.nice.org.uk/usingguidance/benefitsoimplementation/costsavingsguidance.jsp)

[ r e v i s i ó n ]

# Inmunonutrición (farmaconutrición). Análisis crítico de su empleo

Abelardo García de Lorenzo y Mateos<sup>1</sup>, Jesús Manuel Culebras Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León.

## Palabras clave

farmaconutrición,  
glutamina,  
arginina,  
antioxidantes,  
ácidos grasos  
omega-3

## >> RESUMEN

Conceptualmente los alimentos funcionales no son sino alimentos en los que se demuestra fehacientemente, siguiendo los procedimientos científicos adecuados, que más allá de nutrir tienen efectos beneficiosos para la salud del hombre. Los farmaconutrientes se definen como sustancias que pueden ser consideradas como alimento o parte de este y que proporcionan beneficios médicos o a la salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades. La base fisiopatológica común en los sustratos farmaconutrientes se fundamenta en la premisa de que si la producción endógena de un sustrato es menor que el consumo del mismo se desarrolla una situación de déficit del sustrato, lo cual puede afectar al funcionamiento normal de diversos sistemas corporales; siendo la alteración sólo será reversible con el aporte exógeno del sustrato. Además, debemos recordar que funcionan en las vías metabólicas cuando coexiste estrés junto con elevadas demandas. El objetivo final del aporte de farmaconutrientes es: Suplir los requerimientos metabólico-nutricionales; Modular la respuesta a la agresión; Mejorar los mecanismos de defensa y; Contribuir a la recuperación global del organismo. Revisamos los fundamentos, estudios clínicos, farmacoeconomía y recomendaciones de los aminoácidos condicionalmente esenciales glutamina y arginina; de los ácidos grasos omega 3 procedentes del pescado y de los antioxidantes.

Conceptualmente los alimentos funcionales no son sino alimentos en los que se demuestra fehacientemente, siguiendo los procedimientos científicos adecuados, que más allá de nutrir tienen efectos beneficiosos para la salud del hombre. Los farmaconutrientes se definen como sustancias que pueden ser consideradas como alimento o parte de este y que proporcionan beneficios médicos o a la salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades. La base fisiopatológica común en los sustratos farmaconutrientes se fundamenta en la premisa de que si la producción endógena de un sustrato es menor que el consumo del mismo se desarrolla una situación de déficit del sustrato, lo cual puede afectar al funcionamiento normal de diversos sistemas corporales; siendo la alteración sólo será reversible con el aporte exógeno del sustrato. Además, debemos recordar que funcionan en las vías metabólicas cuando coexiste estrés junto con elevadas demandas. El objetivo final del aporte de farmaconutrientes es: Suplir los requerimientos metabólico-nutricionales; Modular la respuesta a la agresión; Mejorar los mecanismos de defensa y; Contribuir a la recuperación global del organismo. Revisamos los fundamentos, estudios clínicos, farmacoeconomía y recomendaciones de los aminoácidos condicionalmente esenciales glutamina y arginina; de los ácidos grasos omega 3 procedentes del pescado y de los antioxidantes.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 16-33

DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5002

## Key words

pharmaconutrition,  
glutamine,  
arginine,  
antioxidants,  
omega-3 fatty acids

## >> ABSTRACT

Conceptually, functional foods are foods for which it has been shown for certain that, according to the proper scientific proceedings, beyond feeding they have beneficial effects on human health. Pharmaconutrients are defined as substances that may be considered, at least in part, as foods providing medical or health benefits, including the prevention and treatment of diseases. The common pathophysiological basis in pharmaconutrient substrates is based on the premise that a substrate deficit ensues when endogenous production of a substrate is lower than its consumption; this may have an impact on normal functioning of the different organ systems; this impairment would only be reversible by

endogenous production of a substrate is lower than its consumption; this may have an impact on normal functioning of the different organ systems; this impairment would only be reversible by

## Correspondencia

Abelardo García de Lorenzo.  
Email: [agdl@telefonica.net](mailto:agdl@telefonica.net)



endogenous intake of the substrate. Besides, pharmac nutrients work in metabolic routes when there is concomitant stress and increased demands. The final goal of pharmac nutrients intake is: 1) to supply the metabolic and nutritional demands; 2) to modulate the response to injury; 3) to improve the defense mechanisms; and 4) to contribute to global recovery of the organism. We review the essentials, the clinical studies, the pharmacoeconomics, and the recommendations of the conditionally essential amino acids glutamine and arginine, the fish-derived omega-3 fatty acids, and antioxidants.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 16-33  
**DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5002**

## >>INTRODUCCIÓN

El concepto de inmunonutrición presenta resultados poco concluyentes y contradictorios debido, entre otras razones, a los defectuosos diseños de estudios clínicos antiguos. La idea de una fórmula (dieta) inmunonutrientes aplicable a varios tipos de pacientes también ha contribuido a crear una situación de baja certeza; es por ello que preferimos hablar de farmac nutrición cuando —siguiendo un riguroso proceso científico— se desarrolla una terapia nutricional enfocada a la enfermedad. Los nutrientes son seleccionados en relación a sus propiedades farmacológicas y tras una profunda evaluación de sus interacciones biológicas con otros nutrientes. Nuestra opinión —al igual que la de Dupertuis *et al.*<sup>1</sup>— es que cada día encontramos más dificultades en trasladar el concepto de inmunonutrición a la práctica clínica y por ello sugerimos hablar de farmac nutrición *sensu lato*.

Los farmac nutrientes se definen como sustancias que pueden ser consideradas como alimento o parte de este y que proporcionan beneficios médicos o a la salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades (tabla I).

La base fisiopatológica común en los sustratos farmac nutrientes se fundamenta en la premisa de que si la producción endógena de un sustrato es menor que el consumo del mismo se desarrolla una situación de déficit del sustrato, lo cual puede afectar al funcionamiento normal de diversos sistemas corporales. La alteración sólo será reversible con el aporte exógeno del sustrato. Además, debemos recordar que funcionan en las vías metabólicas cuando coexiste estrés junto con elevadas demandas (tabla II).

<b>TABLA I. LISTADO CON SUBSTRATOS QUE SE COMPORTAN COMO FARMAC NUTRIENTES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrogenados               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arginina</li> <li>– Glutamina</li> <li>– Glicina</li> <li>– AA ramificados</li> <li>– Nucleótidos</li> <li>– Tau, Cis, Creat, HMB</li> </ul> </li> <li>• Hidratos de Carbono               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polialcoholes</li> <li>– Oligosacáridos</li> </ul> </li> <li>• Lípidos               <ul style="list-style-type: none"> <li>– AG n-3</li> <li>– AG n-9</li> <li>– TCM</li> <li>– AGCC</li> </ul> </li> <li>• Vitaminas: A, B, C, E.</li> <li>• Oligoelementos: Se, Cu, Zn, Mg</li> <li>• Fibra dietética</li> </ul>

Si empleamos como cuerpo de doctrina la revisión de Jones *et al.*<sup>2</sup> de 2008, vemos que:

- La glutamina (Gln) parenteral se debe aportar en los pacientes que reciben NP.
- Los antioxidantes, particularmente selenio, se debe administrar en los pacientes críticos.
- Las dietas enterales enriquecidas con aceite de pescado se recomiendan en los pacientes con distrés respiratorio agudo.
- No se recomiendan las dietas ricas en arginina.

**TABLA II. EFECTOS DE LOS FARMACONUTRIENTES**

	Utilización de sustratos	Catabolismo/ Síntesis	Antioxidante	Inflamación/ Inmunidad	Cicatrización
Glutamina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Arginina	Sí	Sí		Sí	Sí
AAR	Sí	Sí		Sí	Sí
Taurina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cisteína	Sí		Sí	Sí	Sí
Nucleótidos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Vitamina C		Sí	Sí	Sí	Sí
Vitamina A		Sí	Sí	Sí	Sí
Zinc	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Selenio		Sí	Sí	Sí	

– Se desconoce la vía óptima de administración, el momento la duración y la dosis de cada nutriente.

Por nuestra parte, estamos mas de acuerdo con la propuesta de Wischmeyer P<sup>3</sup> de 2011 que nos indica cuatro farmaconutrientes clave:

- Glutamina.
- Ácidos grasos omega-3 (w-3).
- Antioxidantes.
- Arginina.

En esta reciente puesta al día se especifica claramente que los ácidos grasos w-3 reducirían la

respuesta inflamatoria (IL-6, TNF-alfa ...) y la antiinflamatoria (IL-10, TGB-beta ...); la arginina reduciría la respuesta antiinflamatoria; y finalmente la Gln y los antioxidantes reducirían tanto la disfunción cardiovascular, la hipoxia tisular, y el fracaso microcirculatorio como la respuesta inflamatoria.

En esta revisión nos vamos a centrar en esos cuatro farmaconutrientes. En la tabla III presentamos los resultados de los principales estudios y metanálisis que analizan los datos publicados.

## >>AMINOÁCIDOS

El criterio principal, desde el punto de vista clínico, a la hora de seleccionar una dieta enteral o

**TABLA III. RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS SOBRE FARMACONUTRICIÓN**

	Heys et al. Ann Surg 1999	Beale et al. Crit Care Med 1999	Heyland et al. JAMA 2001	Montejo et al. Clin Nutr 2003	Marik Int Care Med 2008
Estudios	11	12	22	26	24
Casos	1.009	1.482	2.419	2.266	3.013
RR mortalidad	1,77 (1,0-3,1)	1,0 (0,8-1,4)	1,10 (0,9-1,3)	1,10 (0,8-1,4)	0,85 (0,64-1,13)
RR infección	0,47 (0,3-0,7)	0,6 (0,4-0,9)	0,66 (0,5-0,8)	0,54 (0,3-0,8)*	0,63 (0,47-0,86)
(-) días en hospital	2,5 (1,0-4,0)	2,9 (1,4-4,4)	3,33 (5,6-1,0)	3,39 (4,0-2,7)	3,08 (6,64-0,51)
(-) días de ventilación	–	2,6 (0,1-5,1)	0,35 (0,7-0,0)	2,25 (3,9-0,5)	

\*: neumonía nosocomial.

una formulación de aminoácidos (AAs) para aporte por vía parenteral es la complejidad o calidad de las proteínas, siendo algo más secundario la cantidad que de ellas se aporta.

La calidad de las proteínas depende del tipo y proporción de los aminoácidos que la componen. Si una proteína es deficiente en uno o más aminoácidos indispensables, o condicionalmente indispensables, tiene baja calidad ya que la síntesis proteica requiere la disponibilidad de todos los aminoácidos que la integran pues la utilización de las proteínas depende parcialmente de la composición de los aminoácidos que la conforman.

Las proporciones óptimas entre aminoácidos indispensables y dispensables han sido definidas por la Food and Agricultural Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Estas cantidades dependen de la edad y del estado de salud del grupo poblacional al que van dirigidas aunque también influye la digestibilidad de la proteína y otros factores como la energía que recibe un individuo.

Como es sabido, la denominación de farmacónutrientes (inmunonutrientes) obedece al hecho de que se trata de substratos nutrientes que pueden aportarse con este fin pero que, además, cuentan con una serie de efectos farmacológicos que, actualmente, pueden constituir la razón principal para ser aportados al organismo en situaciones de agresión. Junto con otros aminoácidos -como la arginina, los aminoácidos ramificados o la taurina, entre otros), la glutamina forma parte de los substratos llamados fármacónutrientes o nutraceúticos.

## Glutamina

La glutamina se diferencia de otros AA en que tiene dos grupos amino: un grupo primario alfa-amino y un grupo amida adicional. Debido a la polaridad del grupo terminal amida, la glutamina es rápidamente hidrolizada produciendo glutamato y amonio. Este paso inicial en la degradación de la glutamina es una reacción clave, regulada por la actividad de las enzimas glutaminasas, primordial en el intercambio de nitrógeno de todo el organismo. Es el componente principal para facilitar el transporte interorgánico de nitrógeno en los seres humanos, particu-

larmente entre el músculo (principal lugar de síntesis de Gln) y el lecho esplácnico y el riñón (lugares principales en la captación de Gln). Solamente en el músculo esquelético, la glutamina constituye más del 60% del conjunto total de AA libres, lo que representa a su vez más del 50% de los AA libres del organismo.

La glutamina se sintetiza a partir de sus precursores, glutamato y amonio, en reacciones que requieren ATP y en las que participa la enzima glutamino-sintetasa. El músculo esquelético, que tiene altos niveles de esta enzima, es el principal lugar de producción orgánica de glutamina, mientras que el intestino es el principal lugar de consumo de glutamina y por ello tiene una alta actividad glutaminásica. No podemos olvidar que recientes trabajos de investigación demuestran que los pulmones tienen también la enzima glutamino-sintetasa que es necesaria para la biosíntesis de glutamina. El paso metabólico —velocidad limitante— en la degradación de la glutamina, a glutamato y amonio, está catalizado por una glutaminasa fosfato-dependiente. La mayor parte de los tejidos del organismo tienen enzimas tanto glutamino-sintetasas como glutaminasas, pero la actividad de una sobre otra predomina dependiendo de si el tejido en particular es un productor o degradador neto de glutamina.

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

En lo que respecta a las células de replicación rápida, durante décadas se ha referido que la glutamina es necesaria y hasta esencial para el crecimiento de diversos tipos de estas células: enterocitos, colonocitos y fibroblastos. Actualmente conocemos que en todas las células orgá-

**TABLA IV. GLUTAMINA: FUNCIONES METABÓLICAS**

- Transporte de N inter-órganos
- Amoniogénesis renal (EAB)
- Resistencia a la insulina
- Precursor en la síntesis de:
  - Glutacion
  - Nucleótidos
- Regulador en:
  - Síntesis de glucógeno
  - Turnover proteico
- Productor de:
  - Orn, Cit, Arg, Tau y Ala

nicas es un precursor que dona átomos de nitrógeno durante la síntesis de purinas, pirimidinas y amino-azúcares.

Específicamente, en el riñón la glutamina juega un papel principal en el balance ácido-base y es el principal sustrato para la amoniogénesis renal. Además sirve como efectivo precursor de la arginina. Este punto ha sido ampliamente estudiado por Lighthart-Melis *et al.*<sup>4</sup> encontrando que la vía de administración afecta a la conversión cuantitativa de Gln en citrulina (mayor nivel arterial si Gln enteral) y en la subsecuente síntesis renal de arginina (igual con ambas vías de administración). Estos autores también refieren que si la glutamina aportada por vía enteral lo es en forma de dipéptidos (y no como glutamina libre) su eficacia metabólica —medida por la producción de arginina— es similar a la que se consigue con el aporte parenteral.

En el hígado, puede servir como sustrato neoglucogénico, generador de ATP y ADP y es un importante producto final en las vías de captación del amonio.

La glutamina es, así mismo, es el principal precursor de los dos neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central: el glutamato (sustancia neuroexcitadora de gran prevalencia orgánica) y el ácido gamma-aminobutírico (metabolito y neuroinhibidor del glutamato).

Newsholme *et al.* han remarcado la importancia de la glutamina como nutriente esencial para las células de división rápida y para las células que pueden tener bruscos aumentos, relacionados con su función, en sus demandas energéticas,

como son las células de la fagocitosis y de la secreción. La glutamina proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y por los macrófagos, pero sobre todo el organismo la emplea como sustrato básico en la síntesis de los ácidos nucleicos y de otros constituyentes que se requieren en la división celular. Los requerimientos de glutamina de linfocitos, macrófagos, sistema inmune al completo y sistema hematopoyético aumentan en las situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis o la agresión. Además se considera que el proceso de curación-cicatrización puede incrementar, aún más, los requerimientos de glutamina. Recientemente Roth<sup>5</sup> ha publicado una extensa revisión sobre el tema de los aminoácidos y su interrelación con las funciones celulares e inmunes destacando el papel de la Gln.

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

Dada la importancia de la glutamina han sido varios los intentos llevados a cabo para suplementar las soluciones nutricionales con dicho aminoácido. Estudios en humanos sugieren que la suplementación con glutamina mantiene la estructura gastrointestinal y se asocia con disminución de la permeabilidad intestinal comparado con NPT estándar. Aunque el aumento de permeabilidad se correlaciona con el desarrollo de disfunción orgánica en el paciente crítico, no necesariamente se corresponde con un aumento en la traslocación bacteriana.

**TABLA V. GLN COMO SUBSTRATO PRIMORDIAL PARA**

- Enterocitos
- Linfocitos, macrófagos
- Otros:
  - Páncreas
  - Pulmón
  - Cerebro
  - Endotelio
  - Hígado (ADP, ATP)
  - Corazón (cardiomiocitos)

En humanos, las fórmulas suplementadas con glutamina han provocado mayor preservación del músculo esquelético y del balance nitrogenado, mejoría de la inmunidad celular y modulación de la producción de citocinas proinflamatorias. Así mismo, puesto que glutamina es un precursor del glutatión, se ha demostrado que su suplementación eleva los niveles de glutatión y la capacidad antioxidante, aunque el significado clínico de todos estos hallazgos en el paciente crítico no ha sido totalmente establecido pero pueden incluir mejoría en la economía del nitrógeno, mantenimiento de la función de barrera de la mucosa, atenuación de la expansión del espacio extravascular, mejoría en la recuperación de los linfocitos y producción del antioxidante glutatión. El glutatión, un subproducto del metabolismo de la glutamina, protege a los tejidos del daño oxidativo. El intestino es el principal órgano productor de glutatión, cuya síntesis puede incrementarse con la suplementación con glutamina. Durante las fases de estrés oxidativo, la glutamina es limitante para la síntesis de glutatión.

Hay pocas situaciones donde la administración de glutamina esté contraindicada. En los pacientes con insuficiencia hepática, con hiperamonemia y encefalopatía, la dosis de glutamina debe ser reducida o eliminada, ya que el catabolismo de ésta es responsable del 50% de amoníaco en vena porta, aunque quedan más campos por explorar. No hay datos publicados en relación a la necesidad de reducción de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal y persiste la controversia sobre su indicación en el Trauma Cráneo Encefálico grave. Por otra parte, e muy importante destacar que el aporte de glutamina (eminentemente parenteral) reduce tanto la mortalidad<sup>6</sup> como los costes<sup>7</sup>.

– En **nutrición enteral**, las dietas poliméricas y oligoméricas basadas en hidrolizados de caseína o lactoalbúmina aportan glutamina dado que este aminoácido forma parte del componente proteico. No obstante, la biodisponibilidad de la Gln aportada como constituyente de proteínas enteras o de oligopéptidos es motivo de discusión. Por ello, el aporte de elevadas cantidades de glutamina por vía enteral es sólo posible si se recurre a una dieta enriquecida en Gln de manera específica; la degradación de la L-Gln en dichas dietas hace imprescindible que su presentación sea en forma de

polvo y que, una vez reconstituídas, las dietas se administren en un periodo inferior a 36 horas. Ahora bien si se aporta en forma de dipéptidos (Gln-Ala o Gln-Gly) pueden ser en forma líquida. Según las recomendaciones de ESPEN para Nutrición Enteral, las dietas ricas en Gln tienen un grado de recomendación A en trauma y quemados<sup>8</sup>. Ahora bien cuando empleamos la vía enteral debemos incrementar la dosis (> 0,4 g/kg/d) si empleamos L-Gln, debido a que hay menor disponibilidad sistémica ya que los enterocitos —células de división rápida— emplean la Gln como fuente de energía. El intestino capta preferencialmente Gln cuando esta se administra por vía enteral (menor nivel arterial, mayor extracción fraccional intestinal), en comparación con la administración parenteral. Ello justificaba sus efectos limitados sobre el devenir clínico en comparación con la vía parenteral. Hoy en día conocemos que su eficacia es igual por ambas vías si se emplean dipéptidos.

– En **nutrición parenteral**, líneas de investigación indican que el aporte suplementario de glutamina (L-Gln) en la NP es bien tolerado en individuos sanos, pero a nuestro entender ello no indica que la glutamina aportada sea suficiente y eficazmente empleada en los pacientes graves. No obstante, los efectos beneficiosos de estas soluciones han podido ser constatados en diferentes estudios clínicos. Hammarqvist *et al.*<sup>9</sup>, en un grupo de pacientes con colecistectomía programada, constataron que la NPT enriquecida en L-Gln se acompañaba de una mejoría en el balance nitrogenado y un menor descenso en la concentración intracelular de glutamina respecto al grupo control. En otro estudio con mayores implicaciones clínicas, Ziegler *et al.* pudieron apreciar que, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, la NPT suplementada con L-Gln (a dosis de 0,57 gr de Gln/kg/d) mejoraba el balance nitrogenado y disminuía la incidencia de complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria respecto al grupo control. Los resultados han sido reproducidos por otros investigadores. Ahora bien, la adición de glutamina libre (L-Gln) a las soluciones de aminoácidos presenta tres problemas principales: la formación de ácido piroglutámico y amonio en la solución como consecuencia de la descomposición de la Gln; la limitada solubilidad en agua (3,5 g de Gln/100 ml a 20°C); y la ter-

molabilidad de la Gln que no permite la esterilización térmica convencional de la solución. Ello hace que estas soluciones deban ser preparadas para su empleo inmediato (en un periodo inferior a 48 horas) y que la concentración de Gln en las mismas deba ser limitada (menos del 2%). Estas circunstancias no permiten, por el momento, la comercialización de soluciones estables de AAs enriquecidas en L-Gln. Debido a los problemas anteriormente expuestos, que limitan el empleo clínico de las soluciones de AA enriquecidas en L-Gln, se han propuesto otras medidas para incrementar, de manera directa o indirecta, el aporte de glutamina mediante la nutrición parenteral: Administración de alfa-cetoglutarato; Aporte de altas concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada (AARR); Empleo de N-Acetilglutamina. A día de hoy la opción que se emplea en la clínica es la de los dipéptidos de glutamina (Ala-Gln; Gly-Gln) que han sido testados en voluntarios sanos demostrando una correcta hidrólisis (Ala-Gln) administrada parenteralmente y ausencia de efectos secundarios. El empleo de dipéptidos de glutamina en soluciones de aminoácidos es, por el momento, la alternativa con mayores expectativas de futuro para el aporte de glutamina por vía parenteral. Entre las ventajas de los dipéptidos cabe destacar las de su elevada solubilidad en agua y su estabilidad tras los procesos de esterilización lo que, en teoría, hace posible la preparación industrial de este tipo de productos y su aplicación clínica. Los dipéptidos de glutamina que han sido motivo de estudio son Ala-Gln y Gly-Gln. Su metabolización en el organismo tiene lugar tras la acción de diferentes hidrolasas, presentes en cantidad suficiente en los compartimentos intra y extracelulares; la adecuada hidrólisis del péptido administrado es valorada mediante la constatación del incremento de Gln en plasma y la ausencia de acumulación del péptido infundido. La Gln, por tanto, queda libre para ejercer sus efectos en el organismo. No obstante, la comparación de ambos péptidos parece indicar que la Ala-Gln es hidrolizada con mayor rapidez que la Gly-Gln, resultando en mayores niveles plasmáticos de glutamina libre. Ello podría explicar el hecho de que los resultados clínicos apreciados con la Ala-Gln parezcan no ser reproducidos con la Gly-Gln, si bien es cierto que este último tipo de dipéptidos ha sido menos estudiado en la clínica.

En diferentes estudios experimentales, en modelos animales, se demuestra que el aporte parenteral de Ala-Gln es utilizado en diferentes tejidos y tiene como efectos los de limitar el descenso en la concentración de glutamina muscular tras situaciones de estrés, prevenir la atrofia de la mucosa intestinal consecutiva a la NPT, favorecer la adaptación del intestino remanente tras resecciones masivas y mejorar la respuesta inmunológica a diferentes niveles. No obstante, también se plantean dudas sobre la correcta dosificación de la Gln, dada la ausencia de restauración de sus niveles intramusculares en algún modelo experimental, y sobre la repercusión del aporte de Gln en la función de la barrera intestinal. Los estudios clínicos realizados hasta el momento con dipéptidos de Ala-Gln han mostrado resultados satisfactorios. En pacientes postquirúrgicos, la síntesis proteica muscular, valorada mediante la técnica de leucina marcada (C13), es mantenida cuando los pacientes reciben Ala-Gln en la nutrición parenteral. Stehle *et al.* valoraron la infusión de Ala-Gln a dosis de 280 mg/kg/día, durante 5 días, en 6 pacientes en el postoperatorio de cirugía oncológica (carcinoma de colon y recto). En comparación con el grupo control, que recibió NPT isocalórica e isonitrogenada, los tratados con dipéptidos mantuvieron los niveles intramusculares de glutamina y mostraron una mejoría en el balance nitrogenado durante los días de estudio. En otro grupo de pacientes sometidos a colecistectomía, Hammarqvist *et al.* apreciaron igualmente que el tratamiento con Ala-Gln mantenía los niveles intracelulares de glutamina y la síntesis proteica muscular y se acompañaba de mejores resultados en el balance nitrogenado. Más recientemente, Morlion *et al.* han constatado que la NPT suplementada con Ala-Gln en el postoperatorio de cirugía abdominal, tiene un efecto favorable sobre la normalización de la función de los neutrófilos respecto al grupo de NPT estándar. Aparte de los efectos metabólicos antes descritos, los mecanismos de defensa del organismo parecen ser igualmente mejorados con este tipo de tratamiento en pacientes postquirúrgicos. La aplicación de Ala-Gln a pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia intensiva, se asocia con mayor ganancia de peso corporal para cada ciclo de tratamiento y no se acompaña de reacciones adversas, aunque la asociación de Gln a la

NPT no consigue disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia. Los efectos de la infusión de Ala-Gln han sido también valorados en pacientes críticos; en ellos puede demostrarse que la atrofia intestinal secundaria a la NPT es prevenida con la infusión de dipéptidos, con los cuales se aprecia una mejoría en los resultados del test de la d-xylosa respecto al grupo control. Estos datos son consistentes con los resultados obtenidos en cultivos celulares obtenidos mediante biopsia digestiva en humanos, donde la presencia de Gln o Ala-Gln en el medio permite apreciar proliferación de células mucosas. No obstante, el efecto sobre los niveles de glutamina intracelular, apreciado en otras situaciones, no parece tener lugar en los pacientes críticos tratados con infusiones de Ala-Gln, lo que podría estar en relación con la dosis utilizada o con las limitaciones metabólicas para el empleo de sustratos que presentan estos pacientes. Finalmente debemos citar que según los trabajos de Bakalar *et al.*<sup>10</sup> el aporte de Gln ayuda al control glucémico de los pacientes críticos al mejorar la situación de resistencia a la insulina. Ello se debe a externalización de la GLUT 4, a la co-regulación de genes que codifican los enzimas insulín-dependientes y al aumento directo del efecto de la insulina sobre los enzimas reguladores. El conjunto de estudios realizado hasta el momento demuestra que la utilización de dipéptidos de glutamina en el contexto de la nutrición parenteral no presenta efectos secundarios. No obstante, las relaciones metabólicas existentes entre la glutamina, el amonio, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) parecen contraindicar el empleo de Gln en pacientes con insuficiencia hepática o alteraciones neurológicas (especialmente trauma craneal). En resumen, los conocimientos actuales permiten afirmar que los dipéptidos de glutamina parecen ser la manera más adecuada para el aporte de suplementos de glutamina por vía parenteral (y por vía enteral). Quedan, no obstante, por establecer algunos aspectos de importancia como es el de la identificación de los grupos de pacientes donde el aporte de Gln es más beneficioso o la dosificación idónea en diferentes situaciones de estrés metabólico. A pesar de ello, la disponibilidad de las formulaciones de dipéptidos de glutamina abre nuevas expectativas en el soporte metabólico y nutricional de diferentes patologías. Al utili-

zar la vía parenteral hay dos consideraciones a realizar:

- La dosis real, pues no es infrecuente confundirla con la dosis resultante de la suma de la Gln (0,4 g/kg/d) y del aminoácido que la acompaña (alanina o glicina). Es un frecuente error considerar que se pauta una dosis de Gln dada cuando lo que realmente se aporta al paciente es la suma de dos AAs (glutamina junto a alanina o glicina); ello lleva a administrar dosis más bajas de lo indicado y a confusión en la literatura si este dato no queda bien explicitado. En el caso de que hablemos de dipéptido la dosis sería de 0,6 g/kg/d.
- Por otra parte no está suficientemente estudiado el metabolismo de ese exceso de alanina o glicina que se aporta en forma de dipéptido. Es muy probable que en un futuroelijamos la calidad del dipéptido en función de la patología del paciente (glicina en pacientes hepatópatas y/o como precursor del glutatión).

## Arginina

La arginina es un aminoácido esencial condicional, bíbasico, 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.

La arginina es el sustrato de dos enzimas encargadas de su metabolismo: la arginasa y la óxido nítrico sintetasa. La arginasa desdobla a este aminoácido en urea y ornitina, mientras que la enzima 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. En condiciones normales predomina la actividad de la arginasa y la producción de metabolitos relacionados con la ornitina, en situaciones clínicas inflamatorias (sepsis, cirugía, fiebre, traumatismos, quemaduras,

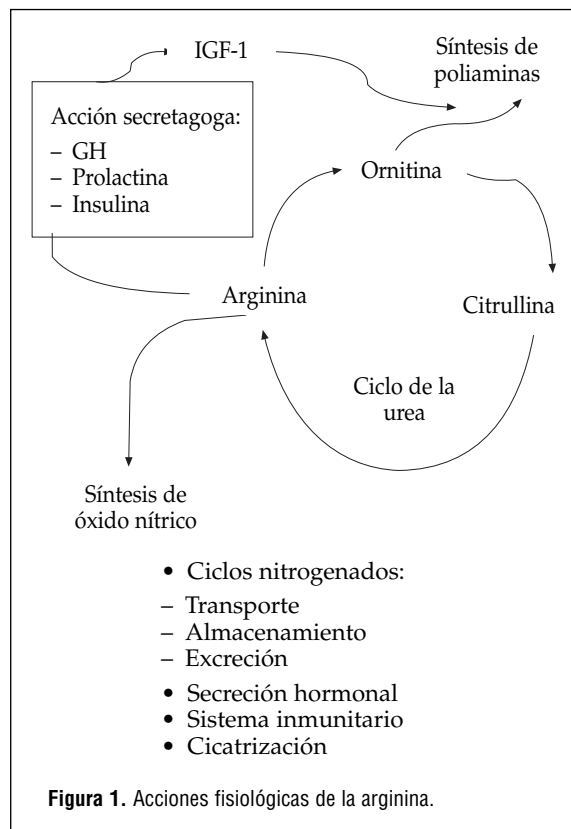
etc), prevalece la expresión de la isoforma tipo 2 y la producción de óxido nítrico.

La arginina está implicada en una gran cantidad de vías fisiológicas (fig. 1). Este aminoácido tiene la capacidad de actuar como precursor de la síntesis de ornitina, que es el sustrato de la síntesis de poliaminas, prolina y glutamato. Además, presenta efectos secretagogos, especialmente de la hormona del crecimiento, la insulina, la prolactina, y el glucagón. Por otra parte, ha demostrado incrementar la cicatrización de heridas, mejorar la función inmunológica celular, y actuar en el ciclo de la urea. 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 esplácnica.

La arginina es un aminoácido considerado dispensable, dado que su síntesis endógena (a nivel renal a partir de la citrulina originada por la conversión de diversos aminoácidos de la dieta en el intestino delgado), es suficiente para los requerimientos habituales del organismo adulto. Estudios en voluntarios sanos revelan que la sín-

tesis endógena de arginina es relativamente constante<sup>11</sup>.

No obstante, en situaciones donde se requiere un incremento de la síntesis proteica, o ante circunstancias que condicionan un aumento en la degradación de arginina, como son las situaciones de estrés, la producción endógena es insuficiente, lo que convierte a este aminoácido en condicionalmente indispensable. Según han indicado algunos autores, los niveles de arginina se encuentran muy disminuidos en los tejidos lesionados. Ello indica que existe un incremento en las necesidades de arginina para hacer frente a los procesos de reparación tisular. Si bien en condiciones normales los niveles plasmáticos y tisulares de arginina son suficientes para suplir las demandas como sustrato en los diferentes procesos donde está implicada, en situaciones de agresión se ha referido un incremento en los requerimientos de este aminoácido. De acuerdo con esto, en condiciones experimentales puede apreciarse un efecto positivo sobre el balance nitrogenado cuando se aportan suplementos de arginina a la dieta en situaciones post-agresivas<sup>12</sup>.



La importancia de las funciones fisiológicas en las que interviene la arginina expone al organismo a situaciones de alteración funcional en diversos sistemas, e incluso a defectos estructurales, en el caso de que la situación de déficit no sea compensada con un incremento de la ingesta de arginina. Ello ha sido puesto de manifiesto por diversos trabajos realizados en las dos últimas décadas; esta línea de investigación ha permitido también apreciar la importancia de la administración exógena de arginina con el objetivo de contribuir a la recuperación global del organismo lesionado<sup>13</sup>. La importancia de las acciones fisiológicas de la arginina se ha visto incrementada desde la descripción de su importancia como único sustrato en la síntesis del óxido nítrico. Este conjunto de efectos fisiológicos, relacionados o no con la producción de NO, puede tener repercusiones clínicas relevantes:

- En diferentes modelos experimentales puede comprobarse el efecto inmunoestimulador de los suplementos de arginina, y las repercusiones de éste sobre la defensa ante las situaciones de estrés y, en definitiva, sobre la supervivencia.



- Aunque son todavía escasos los estudios clínicos que han investigado las consecuencias del aporte aislado de suplementos de arginina, los resultados obtenidos con la aplicación de dietas enterales enriquecidas también en otros fármaco-nutrientes permiten corroborar el importante papel de la arginina en este sentido.
- Queda finalmente valorar si las dificultades para la absorción enteral de la arginina en situaciones de estrés, que han sido indicadas en algunas ocasiones, tienen repercusión clínica. En este caso, cabría optimizar los efectos derivados del aporte de arginina mediante el empleo de la vía parenteral.

La arginina es un sustrato necesario para la ureagénesis y la producción de óxido nítrico y se comporta como un importante regulador en la producción de hormonas anabólicas y poliaminas:

- Su efecto sobre el sistema inmunitario es el resultado de diferentes mecanismos. Este efecto se encuentra en relación con la síntesis de NO pero parece ser igualmente importante la vía metabólica que implica a la síntesis de poliaminas, dado que algunas de las acciones mediadas por la arginina, como la proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos, requieren la activación de la ornitina-decarboxilasa. Otras investigaciones indican la importancia de la regulación neural en este proceso inmunomodulador; el efecto timotrófico de la arginina requiere la integridad del eje hipotálamo-hipofisario.
- Sus efectos inmunomoduladores sobre las diferentes poblaciones celulares que intervienen en la respuesta inflamatoria-inmunitaria son bien conocidos. La acción fagocitaria de los polimorfonucleares se encuentra incrementada en presencia de arginina en tanto que la adhesión leucocitaria parece estar atenuada. Los macrófagos, que son los principales productores de NO ante un estímulo inflamatorio, pueden comportarse, por este mecanismo, como reguladores de otras poblaciones celulares que intervienen en el proceso de la inflamación. Además, la actividad bactericida de los macrófagos activados es una función que depende de la arginina. El efecto de la arginina sobre los linfocitos (linfocitos T predominantemente) parece ser el de un factor estimulante de la diferenciación y de la proliferación, mediado también por la producción de NO; no obstante, cuando la producción de NO es excesiva tiene lugar el efecto contrario: una inhibición en la respuesta mitogénica de los linfocitos T.
- Juega un papel primordial en la regulación de la detoxificación del amonio dentro del ciclo de la urea. Además de ser un intermediario de este ciclo metabólico, ejerce una función reguladora en la fase inicial (la síntesis de carbamil-fosfato dentro de la mitocondria) de modo que el aumento de los niveles de arginina estimula la actividad del ciclo de la urea.
- Es el único sustrato para la síntesis del óxido nítrico (NO), uno de los efectores biológicos más importantes entre los conocidos. A través de este mecanismo, la arginina juega un papel importante en la respuesta inflamatoria, tanto en la respuesta local como en la respuesta sistémica. No obstante, y a pesar del gran número de trabajos en el campo de la experimentación animal, existen todavía puntos no aclarados en este aspecto dado que se describen efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios del NO en estas situaciones.
- Estimula la liberación de hormonas anabólicas y de factores de crecimiento. El aumento de los niveles plasmáticos de arginina produce un aumento en la secreción de hormonas pituitarias (hormona del crecimiento, prolactina, vasopresina), pancreáticas (insulina, glucagón, somatostatina) y suprarrenales (catecolaminas, aldosterona).
- Interviene de manera importante en el proceso de cicatrización y ejerce una cierta actividad reguladora del mismo<sup>14</sup>. Los macrófagos y los neutrófilos serían las células predominantes en las fases iniciales de la cicatrización, en las que diferentes estímulos (lipopolisacárido bacteriano, factor activador plaquetario, TNF) podrían inducir un aumento en la actividad de la sintetasa de NO, lo que daría lugar a un aumento de NO en el tejido lesionado. El NO liberado localmente contaría con un efecto favorecedor de la angiogénesis, originando cambios en la vascularización, y favorecería la lisis bacteriana. En una fase posterior, el entorno citotóxico creado por la

acumulación de NO serviría como mecanismo regulador de la actividad leucocitaria y de la liberación local de factores de crecimiento. El proceso de cicatrización es, por tanto, de gran complejidad aunque parece que la arginina interviene de manera clave en el mismo.

- Sirve como substrato en la síntesis de poliaminas a partir de la ornitina. Al mismo tiempo, estimula dicho proceso mediante su efecto secretagogo sobre la IGF-1, que induce a su vez a la ornitina-decarboxilasa (enzima limitante en la síntesis de poliaminas). La intervención de la arginina en la síntesis de poliaminas hace que se comporte como un regulador de la división, diferenciación y crecimiento celulares, acciones moduladas por las poliaminas.
- Es el único aminoácido que proporciona el grupo amidino necesario para la síntesis de la creatina y, por tanto, interviene de manera importante en la reserva de fosfatos de alta energía y en la regeneración del ATP muscular.

**Arginina en modelos experimentales:** La suplementación de arginina, tanto si es de manera enteral o parenteral, tiene también un efecto preventivo sobre la involución tímica asociada al estrés; el incremento en el aporte de arginina aumenta el peso del timo, su celularidad y la reactividad de los linfocitos en diferentes modelos de estrés experimental. Este efecto parece relacionarse con la acción secretagoga de la arginina sobre la glándula hipofisaria (la hipofisectomía anula el efecto timotrófico del aporte de arginina). Barbul *et al.* pudieron demostrar que la suplementación de la dieta con arginina, en ratas no sometidas a estrés, iba seguida de un aumento en el peso del timo, con incremento tanto del número de linfocitos totales como de la respuesta blastogénica en los mismos; este resultado indica el efecto «farmacológico» de la arginina dado que su aporte por encima de los niveles de ingesta diaria va seguido de un efecto estimulador sobre células normofuncionantes. La inmunidad celular valorada por la respuesta de sensibilidad retardada se encuentra incrementada en los animales que reciben suplementos de arginina. En animales sometidos a modelos de sepsis experimental, como la inyección de lipopolisacárido o la peritonitis inducida tras ligadura y punción cecal, la administración de suplementos de arginina (1,5 g/kg/d) disminuye la producción de TNF $\alpha$  y de interleucina 1- $\beta$ <sup>15</sup>,

incrementa la síntesis de proteínas de fase aguda y mejora la supervivencia. Con modelos experimentales más sofisticados, puede sugerirse que el aumento de la supervivencia está relacionado con un incremento en la capacidad bactericida de los macrófagos, dependiente del aumento del NO en la vía arginina-NO. En modelos de estrés inducido por quemadura experimental, el suplemento de la dieta con arginina (1,1 g/kg/d por vía enteral) consigue disminuir la mortalidad pero hasta un límite en el que la arginina constituye el 4% del aporte energético; en ese caso, la mortalidad es similar a la apreciada en el grupo que recibía una dieta basal, isonitrogenada. El efecto trófico de los suplementos de arginina sobre la mucosa digestiva ha sido descrito en algunos modelos experimentales como en la lesión de la mucosa intestinal inducida por isquemia-reperusión o por endotoxina: el aporte de 0,5 g/kg en ratas muestra una mejoría en la recuperación morfológica de la mucosa e incrementa la proliferación celular<sup>16,17</sup>. Del mismo modo, las repercusiones de la enteritis secundaria a radiación experimental, en ratas, pueden modificarse con la administración de arginina. En comparación con el aporte de glicina en la dieta, el enriquecimiento con arginina iba acompañado de un mayor control de la traslocación bacteriana y una mejoría en la recuperación de la mucosa intestinal<sup>18</sup>. Este efecto intestinal parece estar en relación con el incremento de la síntesis de poliaminas que resulta del aporte exógeno de arginina<sup>19</sup> o ser debido a la acción del NO sobre los radicales libres liberados. Los efectos del aporte de arginina sobre la cicatrización han sido también investigados, pudiéndose apreciar una cicatrización acelerada, con aumento de la deposición de colágeno en la herida y mejoría en las características mecánicas del tejido cicatricial, en los animales que recibieron el suplemento de arginina. La acción secretagoga de la arginina parece tener gran importancia en el efecto sobre la cicatrización, ya que se requiere que el eje hipotálamo-hipófisis se encuentre íntegro para poder apreciar la mejora en la cicatrización inducida por suplementos de arginina; los animales hipofisectomizados no muestran el efecto beneficioso de la arginina sobre la cicatrización.

**Arginina en humanos:** El efecto secretagogo y anabólico de los suplementos de arginina ha sido constatado en voluntarios sanos, en los que pueden apreciarse modificaciones en el ciclo de la

urea y en los niveles de insulina<sup>20</sup>. Del mismo modo, en individuos de edad avanzada el suplemento con arginina (17 g/día) durante dos semanas va seguido de un incremento en los niveles de IGF-1 y de una mejoría del balance nitrogenado respecto al grupo no suplementado<sup>21</sup>. Existen algunos datos que analizan la respuesta de los linfocitos de sangre periférica en voluntarios sanos que han recibido suplementos de arginina. Con una dosis de 17-30 g/día administrados como parte de la dieta diaria durante 1 a 2 semanas, puede apreciarse un incremento significativo en la respuesta a mitógenos frente a valores basales, incluso en sujetos de edad avanzada<sup>22</sup>. No obstante, a pesar de esta estimulación funcional, no se aprecia un efecto sobre el número total de linfocitos ni en el porcentaje de subpoblaciones en los sujetos sanos estudiados. La mejoría del proceso cicatricial ha sido también apreciada en humanos utilizando un modelo de implante subcutáneo de tetrafluoroetileno en voluntarios sanos: la síntesis de colágeno fue significativamente superior en los sujetos que recibieron suplementos de arginina (25 g/día) en la dieta<sup>23</sup>. Los estudios clínicos que valoran el efecto de la suplementación de la dieta con arginina son limitados si se consideran aquéllos cuya única intervención es, precisamente, la modificación en el aporte de arginina. Daly *et al.* realizaron un estudio en pacientes con cirugía por neoplasia intestinal aportando, durante la primera semana postoperatoria, nutrición enteral enriquecida en arginina (25 g/día) o glicina (con objeto de mantener un aporte isonitrogenado). Aunque no hubo diferencias en la evolución clínica de ambos grupos de pacientes, los que recibieron el suplemento de arginina mostraron una mejoría en la respuesta linfocitaria al 7º día de postoperatorio y también un aumento en el número de linfocitos CD4 circulantes. En un estudio posterior<sup>24</sup>, y con el objetivo de valorar la capacidad «farmacológica» de la arginina, los mismos autores investigaron el efecto del aporte parenteral aislado de arginina (20 g/día) o de una solución isonitrogenada de aminoácidos en un grupo similar de pacientes; no hubo diferencias en el balance nitrogenado ni en los índices de proliferación linfocitaria entre los grupos. Estos datos sugerían que el aporte de arginina debe hacerse en el contexto de un soporte metabólico-nutricional completo y cuestionaba la capacidad «farmacológica» de la arginina como agente aislado. Otros estudios han sido realizados en diferentes grupos de pacientes comparando el efecto del

aporte enteral de dietas enriquecidas en arginina con dietas no modificadas. No obstante, el suplemento de arginina no ha sido aplicado de manera aislada sino conjuntamente con otros farmacónutrientes<sup>25</sup>. A pesar de ello, los resultados de los diferentes estudios indican, de manera conjunta, que puede derivarse un beneficio para los pacientes que reciben una dieta modificada con farmacónutrientes y que este beneficio es, de manera predominante, el de una disminución de las complicaciones infecciosas. El papel de la arginina no puede ser aclarado con estos estudios aunque de ellos se desprende la importancia de la misma, aunque sea de manera conjunta con los otros substratos<sup>26</sup>. Uno de los problemas que se plantean cuando se contempla el empleo de suplementos de arginina en la clínica es el del efecto de ésta sobre el desarrollo tumoral dado que, según algunos estudios experimentales, el aporte de suplementos de arginina, puede ser un factor favorecedor para el desarrollo tumoral<sup>27</sup>. En el terreno clínico los datos son limitados y se reducen a la observación de un incremento en los marcadores tumorales de pacientes con Ca de mama que recibieron suplementos de arginina<sup>28</sup>. Actualmente se considera que la arginina tiene un doble comportamiento en este sentido: por un lado los suplementos de arginina pueden incrementar los mecanismos de vigilancia inmunológica antitumoral aunque, al mismo tiempo, dicha suplementación podría contribuir al crecimiento de la neoplasia. La producción de NO por los macrófagos tras el aporte de arginina tiene un efecto citotóxico para las células tumorales, por lo que la arginina podría comportarse como retardante del crecimiento tumoral. Este aspecto ha sido comprobado en situaciones experimentales, donde la infusión de una solución enriquecida en arginina disminuye la tasa de crecimiento tumoral y de metastatización en comparación con el aporte deficitario en arginina<sup>29</sup>. Basado en este aspecto, se ha sugerido un papel coadyuvante de la arginina en la terapia antineoplásica, que podría verse reforzada (a través de incremento en la citotoxicidad) con el empleo de suplementos de arginina a dosis farmacológicas<sup>30-32</sup>. Aunque la relación de los suplementos de arginina con el incremento en el crecimiento tumoral es, por tanto, controvertida, el papel de la arginina en el futuro de las terapias antineoplásicas parece ser esperanzador y además se ha demostrado que mejora la tolerancia a las dietas, reduce la estancia y favorece la cicatrización<sup>33</sup>.

## >>LÍPIDOS-GRASAS

La modificación de la calidad del aporte de grasas en el soporte nutricional (sustitución de una parte de la cantidad de ácidos grasos de la serie omega-6 por otras series como la n-3 o la n-9) puede modular la respuesta inflamatoria y la inmunidad celular, consiguiendo también resultados clínicos como la disminución de complicaciones infecciosas o, incluso, el descenso en la mortalidad.

- El aceite de pescado aporta n-3 PUFA de cadena verdaderamente larga como son el EPA y el DHA. Actúa modificando el metabolismo lipídico tisular y plasmático, las concentraciones lipídicas plasmáticas, la coagulación, la función inmune, la función endotelial y la inflamación. En NP debe de ser aportado en combinación con otras EL para poder proporcionar suficiente carga de ácidos grasos esenciales, y es por ello que suele ser combinado con aceite de soja, MCT y aceite de oliva en relaciones diversas.
- El aceite de oliva es un importante y saludable componente de la dieta mediterránea. El ácido oleico (ácido graso monoinsaturado n-9), su principal componente, es resistente a la peroxidación y tiene poca influencia sobre la respuesta inflamatoria o sobre la función inmune pues no afecta a la proliferación linfocitaria *in vitro*, mientras que las EL basadas en aceite de soja son supresoras. Las emulsiones basadas en aceite de oliva<sup>34</sup>, en combinación con vitaminas y elementos traza antioxidantes, actúan sinérgicamente para controlar la respuesta pro-inflamatoria con un efecto prácticamente nulo sobre el sistema inmune. Por otra parte, y en situaciones de máxima agresión (quemados críticos), produce menor patrón de alteración de los test de función hepática y de producción de FNT en comparación con los MCT/LCT<sup>35</sup>. Dos tipos de EL aportan aceite de oliva en nutrición parenteral: una de ellas en combinación con aceite de soja y la otra, mas compleja, en combinación con soja, MCT y aceite de pescado.

En esta revisión nos centraremos en los efectos fisiológicos del aceite de pescado (W-3) (tabla VI):

- LPA/SDRA: Existen situaciones en las que la evidencia experimental obtenida hasta el

**TABLA VI. BENEFICIOS FISIOLÓGICOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS**

- Rápida incorporación a las membranas celulares:
  - Membrana leucocitaria
  - Formación de leucotrienos
- Disminución de los niveles de TGs plasmáticos
- Incremento de los niveles de HDL-col (manteniendo y/o disminuyendo los niveles de LDL-col y de colesterol total)
- Mejoría de la resistencia a la insulina
- Mejoría de la inmunidad (equilibrando las citoquinas pro- y anti-inflamatorias)
- Mejoría del flujo esplácnico
- Mejoría de la función de la barrera intestinal

momento es lo suficientemente significativa como para recomendar que el empleo de farmaconutrición se incorpore a la rutina clínica. Este es el caso de los pacientes con lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), en los que la administración de una dieta enriquecida en ácidos grasos específicos como el eicosapentaenoico (EPA) y el gamma-linoleico (GLA), junto con vitaminas y oligoelementos con acción antioxidante, se acompaña de efectos beneficiosos. En comparación con dietas que contienen la misma cantidad de grasas, dos estudios clínicos controlados han mostrado que los pacientes con SDRA que recibieron una dieta enriquecida en EPA, GLA y antioxidantes presentaron una mejoría significativa en los parámetros de oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) y en parámetros evolutivos como el tiempo de ventilación mecánica, el desarrollo de fracasos orgánicos, la estancia en UCI o la mortalidad<sup>36,37</sup>. La investigación de cambios inflamatorios en el lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA ha mostrado también una disminución de la respuesta inflamatoria en los pacientes tratados con dietas enriquecidas en EPA/GLA<sup>38</sup>, como cabe esperar si se tienen en cuenta los cambios en la síntesis de mediadores que pueden ser inducidos por la modificación del tipo de grasa de la dieta.

- Sepsis: Además de los resultados en pacientes con LPA/SDRA, existen también datos que indican el papel beneficioso de la modificación del perfil lipídico de la dieta en las situaciones de sepsis grave/shock séptico. Así lo indican estudios experimentales en animales

con modelos de sepsis, en los que puede apreciarse que una dieta enriquecida en ácidos grasos n-3 se asocia con un descenso en la mortalidad<sup>39</sup>. Existen también datos de investigación clínica sobre el efecto beneficioso de la modificación del perfil lipídico de la dieta en pacientes sépticos. Pontes Arruda *et al.*<sup>40</sup> estudiaron el papel de dietas enriquecidas en EPA-GLA y antioxidantes en pacientes que, además de presentar SDRA, presentaban también sepsis grave o shock séptico. En un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado sobre 165 pacientes pudieron apreciar que, además de las ventajas previamente señaladas en otros estudios acerca de la mejoría de la oxigenación y de la reducción en el tiempo de ventilación mecánica, los pacientes que recibieron la dieta estudio tuvieron menor frecuencia de fracasos orgánicos y menor mortalidad. En un estudio multicéntrico realizado sobre pacientes con sepsis grave/shock séptico, Moran *et al.*<sup>41</sup> apreciaron que los pacientes que recibieron la dieta enriquecida en EPA/DHA/antioxidantes presentaron menor frecuencia de complicaciones infecciosas que los del grupo control. Cabe destacar que en este estudio, a diferencia del resto de los publicados, el contenido en grasa de la dieta control no era similar al de la dieta estudio sino que se optó por compararla con una dieta isocalórica, isonitrogenada con menor contenido en grasa que la dieta estudio. Pontes-Arruda *et al.*<sup>42</sup> han publicado un meta-análisis sobre los resultados de la nutrición enteral con dietas enriquecidas con EPA/DHA/antioxidantes en pacientes críticos. Sus resultados confirman el efecto beneficioso de la dieta modificada sobre la reducción de la mortalidad (OR = 0,40; IC 95% de 0,24–0,68;  $P = .001$ ) y del riesgo de desarrollo de nuevos fracasos orgánicos (OR = 0,17; IC 95% CI = 0,08–0,34;  $P < .0001$ ) así como la reducción en el tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en UCI. Los datos son aplicables a los pacientes con SDRA/LPA dado que este tipo de pacientes fueron los incluidos en los tres estudios analizados en el meta-análisis. Es importante señalar que las dietas enriquecidas en EPA y GLA utilizadas en los estudios clínicos antes indicados, estaban también enriquecidas en antioxidantes (vitaminas y oligoelementos). Dado que estos antioxidantes pueden interferir en la modulación de la respuesta inflamatoria, del mismo modo que

los ácidos grasos utilizados, los resultados no pueden ser atribuibles exclusivamente a la modificación del perfil lipídico sino, en conjunto, a la dieta utilizada. El papel de las dietas actualmente diseñadas debe ser considerado de relevancia para los pacientes con LPA/SDRA y posiblemente también para los pacientes con sepsis grave/shock séptico tal y como indican los recientes resultados de Pontes-Arruda<sup>43</sup> (fallo multiórgano) y de Grau (reducción de estancia en UCI)<sup>44</sup>.

## >> VITAMINAS Y ELEMENTOS TRAZA ANTIOXIDANTES

Los elementos traza y las vitaminas definidos como micronutrientes esenciales inorgánicos y orgánicos, respectivamente se requieren en la dieta en muy pequeñas cantidades. Los micronutrientes son componentes, que pese a ser imprescindibles y esenciales para la homeostasis, suelen pasar desapercibidos en cuanto a la importancia que se le presta en numerosos tratados de nutrición.

La extensa bibliografía que soporta el empleo de los macronutrientes no va acompañada de la misma cantidad y calidad, a la hora de evaluar el soporte de vitaminas y elementos traza; y esta situación se agudiza cuando hablamos de los pacientes en situación de agresión metabólica grave.

Sus principales funciones son:

- Como co-factores en el metabolismo (ET).
- Como co-enzimas en el metabolismo (vitaminas o sus metabolitos).
- En funciones de control (Zn).
- Como componentes estructurales.
- Como antioxidantes: Vit E, Vit A, Zn, Cu, Mn y Se.
- Como generadores de energía.

Dada la función esencial de los micronutrientes (vitaminas, oligoelementos y/o elementos traza o ET) y aunque fisiológicamente se encuentran en depósitos adecuados en el organismo, en situa-

ción patológica pueden producirse deficiencias sub-clínicas, que son diferentes para cada uno de ellos, pudiéndose producir concomitantemente de varios a la vez. Aunque existe poca evidencia acerca de cuál es el aporte exacto de micronutrientes para asegurar la mejor función tisular, si se conoce su importancia en el adecuado funcionamiento de la función inmune y sistema antioxidante, pero existe debate sobre si el incremento de las necesidades de micronutrientes en situaciones clínicas graves puede ser beneficioso ó deletéreo sobre el papel que en estas juegan las especies activas de oxígeno, por lo que es necesario desarrollar ensayos clínicos que clarifiquen esta situación. Existen factores de riesgo asociados a la deficiencia de micronutrientes, y por otra parte al inicio del soporte nutricional pueden haberse producido ya depleción de uno ó más elementos traza; de hecho una suplementación estándar de micronutrientes puede ser insuficiente, siendo necesario proporcionar dosis farmacológicas que exceden las recomendaciones establecidas por los diferentes organismos oficiales y grupos de consenso<sup>45</sup>.

Los requerimientos en relación a la prescripción de vitaminas y oligoelementos/ET varían según recomendaciones de diferentes sociedades científicas relacionadas con el campo de la nutrición y este desacuerdo es todavía más manifiesto en los requerimientos del paciente crítico, no existiendo en la actualidad un consenso para determinados elementos traza. Nuestra opinión sobre lo que serán los aportes recomendados para las

situaciones de agresión grave queda reflejada en la tabla VII.

La conclusión preliminar es que hasta el momento actual son desconocidos los requerimientos precisos para vitaminas, minerales y elementos traza, y esta situación es especialmente problemática en los pacientes graves y en los que presentan una gran agresión (como los pacientes críticos):

- El hipermetabolismo aumenta los requerimientos de antioxidantes en los pacientes críticamente enfermos, y los pacientes críticos son claramente hipermetabólicos.
- Las ingestas basadas en las RDA no son adecuadas para la mayor parte de los pacientes bajo agresión grave. La aplicación de las RDA a este tipo de pacientes los expone a una rápida situación de déficit en la que coexisten las altas demandas tisulares para los mecanismos de reparación junto a las elevadas pérdidas de fluidos biológicos.
- A la insuficiente cantidad que se aporta de forma estándar se asocia una absorción no óptima en las fases precoces de la agresión.
- Entre los micronutrientes, los elementos traza precisan mayor atención debido a que son generalmente pobremente absorbidos y su biodisponibilidad es errática cuando se aportan por vía enteral

**TABLA VII. DOSIS RDA Y DOSIS TEÓRICAS FRENTE AL ESTRÉS**

Micronutriente	Recomendaciones diarias	Pacientes críticos (límite superior)
Vitamina A	900-700 µg	3 mg
Vitamina B <sub>1</sub>	1,5 mg	100 mg
Vitamina B <sub>6</sub>	2,0 mg	100-300 mg
Vitamina B <sub>12</sub>	2,4 µg	5-10 g
Vitamina C	90-75 mg + 35 mg en fumadores	2.000-3.000 mg
Vitamina D	5-15 µg	45-100 µg
Vitamina E	15 mg	1.000 mg
Cobre	900 µg	10 mg
Selenio	55-75 µg	300-500 µg
Zinc	8-11 mg	40 mg

¿Las mismas dosis para los ancianos?

**TABLA VIII. SITUACIONES CLÍNICAS EN RELACIÓN A LA INDICACIÓN DE FARMACONUTRIENTES**

	Quirúrgico	Séptico	Trauma	Quemado	LAD/SDRA
Arginina	Sí	¿Peligro?	Posible beneficio	No beneficio	No beneficio
Glutamina	Sí	Posible beneficio	Sí	Sí	Posible beneficio
EPA-GLA	—	Posible beneficio	—	—	Sí
AOX	Considerar	Considerar	Considerar	Sí	Considerar

- Se considera que hay que mantener los niveles séricos normales de K, Mg, Zn y P. Pero dado que la monitorización rutinaria de vitaminas y elementos traza no tiene apenas utilidad alguna, a excepción donde se sospeche déficit clínico, y que los valores séricos normales pueden variar dependiendo del laboratorio donde se procesen, no es posible hacer un seguimiento estrecho del citado aporta, y solamente se puede hacer una estimación del mismo<sup>46</sup>.
- Una cuestión de gran importancia para profesional que trata pacientes en inflamación aguda es como conocer con fiabilidad la situación real de los micronutrientes de un paciente dado para poder ajustar las dosis a aportar. Un hecho singular en la administración de micronutrientes en estos pacientes es el que, mientras que se puede, y es útil monitorizar niveles de proteínas o de compuestos lipídicos (colesterol, triglicéridos, lipoproteínas) o los niveles de glucemia, la determinación de los niveles séricos de las vitaminas y oligoelementos, solo debe hacerse en situaciones con potencialidad de toxicidad, o de presumibles altas pérdidas. Los niveles de micronutrientes

están influenciados por la redistribución y la gravedad de la enfermedad y deben de ser interpretados con gran precaución. En esta línea podemos intentar establecer una correlación negativa entre los altos niveles de los reactantes de fase aguda positivos y los descensos de los micronutrientes, evaluando en conjunto esas proteínas de fase aguda, como la PCR, con las concentraciones plasmáticas de vitaminas y elementos traza. Si persisten alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los micronutrientes, una vez que la PCR ha retornado a valores normales o cuasi normales, ello puede reflejar el verdadero estado de los elementos traza y de las vitaminas dentro del compartimento intracelular metabólicamente activo<sup>47</sup> y es el momento de recurrir a mas altos aportes, como ocurre con el selenio<sup>48</sup>.

## CONCLUSIÓN

A la vista de lo expuesto en la tabla VIII resumimos nuestra opinión sobre las actuales recomendaciones de los farmaconutrientes revisados y su aplicabilidad clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 398-403.
2. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 215-222.
3. Wischmeyer P. Nutritional pharmacology in surgery and critical care: «you must unlearn what you have learned». *Curr Opin Anesth* 2011; 24: 381-388.
4. Ligthart-Melis GC, van de Poll MC, Dejong CH et al. The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labeled L-[2-15]Glutamine into Citrulline and Arginine in humans. *JPEN* 2007; 31: 343-50.
5. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr* 2007; 26: 535-544.
6. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B et al. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 812-818.

7. Pradelli L, Muscaritoli M, Iannazzo S, Zanioli O, Eandi M. Effectiveness and cost-effectiveness of supplemental glutamine dipeptide in total parenteral nutrition therapy for critically ill patients: a discrete event simulation model based on Italian data. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2012; 28: 22-28.
8. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-223.
9. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, Von der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989; 209: 455-461.
10. Bakalar B, Duska F, Pacht J et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 381-386.
11. Castillo L, Chapman TE, Sanchez M et al. Plasma arginine and citrulline kinetics in adults given adequate and arginine-free diets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7749-7753.
12. Gerlach AT, Murphy C. An update on nutrition support in the critically ill. *J Pharm Pract* 2011; 24: 70-77.
13. Martindale RG, McCarthy MS, McClave SA. Guidelines for nutrition therapy in critically illness: are not they all the same? *Minerva Anestesiol* 2011; mar 21 [Epub ahead of print].
14. Shearer J, Richards J, Mill C et al. Differential regulation of macrophage arginine metabolism: a proposed role in wound healing. *Am J Physiol* 1997; 272: E181-E190.
15. Meldrum D, McIntyre R, Sheridan B et al. L-Arginine decreases alveolar macrophage proinflammatory monokine production during acute lung injury by a nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Trauma* 1997; 34: 888-893.
16. Raul F, Galluser M, Schleiffer R et al. Beneficial effects of L-Arginine on intestinal epithelial restitution after ischemic damage in rats. *Digestion* 1995; 56: 400-405.
17. Adjei AA, Yamauchi K, Nakasone Y, et al. Arginine-supplemented diets inhibit endotoxin-induced bacterial translocation in mice. *Nutrition* 1995; 11:3 71-374.
18. Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzer EE. Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J Surg Res* 1998; 74: 149-154.
19. Cynober L. Can arginine and ornithine support gut functions? *Gut* 1994; 35 (SI 1): S42-S45.
20. Beaumier L, Castillo L, Ajami AM et al. Urea cycle intermediate kinetics and nitrate excretion at normal and «therapeutic» intakes of arginine in humans. *Am J Physiol* 1995; 269: E884-896.
21. Hurson M, Regan MC, Kirk SJ et al. Metabolic effects of arginine in a healthy elderly population. *JPEN* 1995; 19: 227-230.
22. Kirk S, Hurson M, Regan M et al. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993; 114: 155-160.
23. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune response in humans. *Surgery* 1990; 108: 331-335.
24. Sigal R, Shou J, Daly J. Parenteral arginine infusion in humans: Nutrient substrate or pharmacologic agent? *JPEN* 1992; 16: 423-428.
25. Stechmiller JK, Childress B. Arginine immunonutrition in critically ill patients: A clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13: 17-23.
26. Montejo JC, García de Lorenzo A. Editorial. ¿Inmunonutrición o soporte nutricional «sistema-específico»? *Nutr Hosp* 1997; 12: 61-63.
27. Edwards P, Topping M, Kontaris B et al. Arginine-enhanced enteral nutrition augments the growth of a nitric oxide-producing tumor. *JPEN* 1997; 21: 215-219.
28. Park KG, Heys SD, Blessing K et al. Stimulation of human breast cancers by dietary L-arginine. *Clin Sci* 1992; 82: 413.
29. Tachibana K, Mukai K, Hircoka et al. Evaluation of the effects of arginine enriched amino acid solution on tumor growth. *JPEN* 1985; 9: 428-434.
30. Lieberman MD, Niskiola K, Redmon BP, et al. Enhancement of interleukin-immunotherapy with L-arginine. *Ann Surg* 1992; 215: 157-159.
31. Heys SD, Segar A, Payne S et al. Dietary supplementation with L-Arginine: modulation of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 238-241.
32. Brittenden J, Heys SD, Miller I et al. Dietary supplementation with L-arginine in patients with breast cancer receiving multimodality treatment: report of a feasibility study. *Br J Cancer* 1994; 69: 918-921.
33. De Luis, DA, Izaola O, Cuellar L et al. High dose of arginine enhanced enteral Nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 279-283.



34. García de Lorenzo A. Monounsaturated fatty acid-based lipid emulsions in critically ill patients are associated with fewer complications. *Br J Nutr* 2006; 95: 1029.
35. García de Lorenzo A, Denia R, Atlan P, et al. Parenteral Nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: A randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long chain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005; 94: 221-230.
36. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-1420.
37. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-1038.
38. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 491-500.
39. Barton RG, Wells CL, Carlson A et al. Dietary omega-3 fatty acids decrease mortality and Kupffer cell prostaglandin E2 production in a rat model of chronic sepsis. *J Trauma* 1991; 31: 768-774.
40. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-2333.
41. Moran V, Grau T, García de Lorenzo A et al. Effect of an enteral feeding with eicosapentaenoic and gamma-linoleic acids on the outcome of mechanically ventilated critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (12 Abstract supplement): A70.
42. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth et al. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN* 2008; 32: 596-605.
43. Pontes-Arruda A, Ferreira L, de Lima SM et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT Study. *Crit Care* 2011; 15: R144.
44. Grau T, Moran V, García de Lorenzo A, et al. Effect of an enteral enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 578-584.
45. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16: R66.
46. Buchman AL, Howard LJ, Guenter P et al. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology* 2009; 137: S1-S6.
47. Sacks GS. Micronutrients: Too much or not enough. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 352.
48. Manzanares W, Biestro A, Galusso F et al. High-dose selenium for critically ill patients with systemic inflammation: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of selenoous acid: A pilot study. *Nutrition* 2010; 26: 634-640.

[ r e v i s i ó n ]

# Tratamiento farmacológico de la diabetes

Miguel Ángel Mangas Cruz, Antonio Jesús Martínez Ortega, Pedro Pablo García Luna

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

## Palabras clave

diabetes tipo 2,  
diabetes,  
obesidad, incretinas,  
agonistas del receptor  
de GLP-1,  
DPP-4

## >>RESUMEN

Existe una relación patogénica muy importante entre la diabetes y la obesidad. El crecimiento simultáneo de ambas enfermedades y en multitud de ocasiones en el mismo sujeto ha permitido la aparición de un término nuevo denominado «diabetes». La coexistencia de diabetes tipo 2 y obesidad representa un desafío terapéutico de gran importancia. La diabetes tipo 2 confiere un riesgo elevado de desarrollo de determinadas complicaciones, tanto macro (enfermedad cardiovascular, ictus) como microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). La obesidad a su vez también

complica el manejo de la diabetes y de otras situaciones asociadas. El objetivo de esta revisión es ofrecer un análisis detallado y actualizado de los distintos fármacos disponibles en el mercado y que puedan ser útiles para aquellos pacientes con diabetes. Es decir de aquellos fármacos aprobados para el manejo de la hiperglucemia, pero que además puedan tener algún beneficio en relación al peso. A su vez y finalmente se realizará un breve análisis de aquellos fármacos disponibles o en vía de desarrollo, para la obesidad pero que puedan ser de utilidad también para pacientes con diabetes tipo 2.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 34-48

DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5003

## Key words

Diabetes Mellitus  
Type 2,  
Obesity/therapy,  
Incretins,  
Hypoglycemic Agents,  
Glucagon-Like  
Peptide 1/analogs and  
derivatives,  
Dipeptidyl-Peptidases  
and Tripeptidyl-  
Peptidases/antagonists  
and inhibitors

## >> ABSTRACT

There is an important pathogenic relationship between diabetes and obesity. The simultaneous rise in both diseases and in several cases in the same patient has given birth to a new concept called «Diabetes». The association of type 2 diabetes and obesity is a therapeutic challenge of great importance. Type 2 diabetes is associated with an increased risk of both macrovascular (Cardiovascular disease, stroke) and microvascular complications (retinopathy, nephropathy and neuropathy). Obesity also adds a higher degree of complexity to the management of diabetes and related conditions. The aim of our revision is to give an actualized and detailed analysis of the multiple drugs available to treat these diseases that could be useful in the management of Diabetes. To be precise, we will review antidiabetic drugs that at the same time have demonstrated be-

## Correspondencia

Miguel Ángel Mangas Cruz.  
Email: mangascruz@ono.com

nefits in terms of weight. Also, and finally, we will review those drugs available or in phase of development aimed at the treatment of obesity with a potential usefulness in patients with type 2 diabetes.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 34-48  
**DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5003**

## >>INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) está creciendo rápidamente. El principal motivo de este incremento es a su vez el crecimiento de la obesidad, combinado con el envejecimiento de la población y una tendencia creciente a la «urbanización»<sup>1</sup>. En España el panorama no es mejor; según el estudio Di@bet.es<sup>2</sup> la prevalencia total de DMT2 es del 13,8%, el de obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) es del 23,2%, y el de diabetes con obesidad alcanza la cifra del 50,2% (tabla I). Por lo tanto el crecimiento simultáneo de estas dos enfermedades ha posibilitado la aparición de un término nuevo (aún no aceptado por la Real Academia Española) «Diabesidad» para describir aquellos individuos que son obesos y diabéticos al mismo tiempo. Estos pacientes presentan un elevado riesgo de comorbilidades (especialmente de enfermedad cardiovascular) y de mortalidad global. También representan un problema de índole económico para la mayoría de los servicios públicos de salud.

El término «diabesidad» acuñado por primera vez por Sims y colaboradores<sup>3</sup> en el año 1973 viene a describir la fuerte unión que existe entre

los distintos mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la diabetes y de la obesidad. Una fuerte y creciente evidencia confirma la relación entre ser obeso y el riesgo de desarrollar o de presentar una diabetes. Este riesgo crece a medida que se incrementa el exceso de peso; un IMC entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> triplica el riesgo de diabetes y se multiplica por 20 si el IMC es superior a 30 kg/m<sup>2</sup><sup>4</sup>. En realidad esta relación es tan fuerte que más del 95% de los nuevos casos de DMT2 en obesos podría prevenirse con una pérdida de peso sustancial como la inducida por la cirugía bariátrica<sup>5</sup>.

Dado que esta relación es tan fuerte, que la DMT2 es en realidad obesidad-dependiente y que la obesidad claramente es el factor etiológico más importante de la diabetes, algunos autores<sup>6</sup> proponen redefinir el concepto de DMT2, pasando a denominarla directamente «Diabesidad» o «Diabetes Mellitus Obesidad-Dependiente».

La coexistencia de DMT2 y obesidad representa un desafío terapéutico de gran importancia. La DMT2 confiere un riesgo elevado de desarrollo de determinadas complicaciones tanto macro (enfermedad cardiovascular, ictus) como microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)<sup>7</sup>. A su vez, la obesidad incrementa el riesgo de una constelación de enfermedades crónicas que incluye la DMT2, la enfermedad coronaria, la hipertensión (HTA), la hiperlipidemia, el ictus y determinados cánceres<sup>4</sup>. La obesidad también participa en el desarrollo y complica el manejo de la artrosis, la apnea del sueño y la depresión.

El tratamiento de determinadas comorbilidades asociadas a la obesidad como la HTA, puede influir negativamente en el manejo de la diabetes. Así, se ha asociado el uso de las tiazidas con la ganancia de peso y alteración de las cifras de glucemia<sup>8</sup>. Un metanálisis del uso betabloqueantes en la HTA, lo asocia con una ganancia ponderal de 1,0-3,5 kg<sup>9,10</sup>.

Finalmente, muchos de los antidiabéticos convencionales que incluyen a tiazolidinedionas, distintas formulaciones de insulinas, sulfonilure-

**TABLA I. OBESIDAD Y DIABETES EN ESPAÑA**

Estudio Di@bet.es	Datos globales de prevalencia en población >18 años de edad
Diabetes mellitus total	13,8 %
Obesidad *	23,2%
Obesidad abdominal **	33,1%
Obesidad en diabetes mellitus	50,2%
Obesidad abdominal en diabetes mellitus	68,1%

\*IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. \*\*Perímetro abdominal >100 cm en hombre y >85 cm en mujeres. Adaptada de Soriguer F et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.

as y meglitinidas, se asocian con mucha frecuencia con una clara ganancia ponderal; una excepción es la metformina con un comportamiento neutro o un modesto poder reductor de peso<sup>11,12</sup>. La nueva formulación de insulina *detemir*, presenta una ganancia de peso mas limitada, si se compara con la insulina NPH<sup>13</sup>.

De la administración de estos antidiabéticos tradicionales, puede resultar un círculo vicioso consistente en mayor incremento de peso, mayor resistencia a la insulina, incremento en la medicación para mantener los niveles de glucemia en rango y, esto a su vez, determinar un mayor incremento de peso. La ganancia ponderal inducida por estos fármacos, en una población de pacientes diabéticos obesos o con sobrepeso se convierte en un auténtico reto y determina la aparición de barreras psicológicas al inicio o a la hora de intensificar el tratamiento, llevando en multitud de casos a una pérdida de efectividad o de cumplimiento terapéutico. Todo esto, junto con la escasez de fármacos eficaces y seguros disponibles en el mercado para el tratamiento de la obesidad, ha determinado la orientación del profesional hacia un posicionamiento exclusivamente «glucocéntrico», desplazando a un segundo plano aquellos aspectos realmente determinantes de la evolución de esta enfermedad, como puede ser una pérdida de peso mantenida o la puesta en valor de la teoría de DeFronzo<sup>14</sup> y de Unger<sup>15</sup> sobre el predominio de los aspectos «lipocéntricos» sobre los «glucocéntricos» a la hora de abordar eficazmente esta patología.

En definitiva, resulta más sencillo y eficaz plantearse objetivos de control glucémico, que abordar metas que incluyan una pérdida, siquiera moderada, de peso. Consecuentemente, nuestras consultas se van llenando de pacientes diabéticos obesos tratados con hipoglucemiantes orales o con insulina y que van ganando peso, progresiva e inexorablemente.

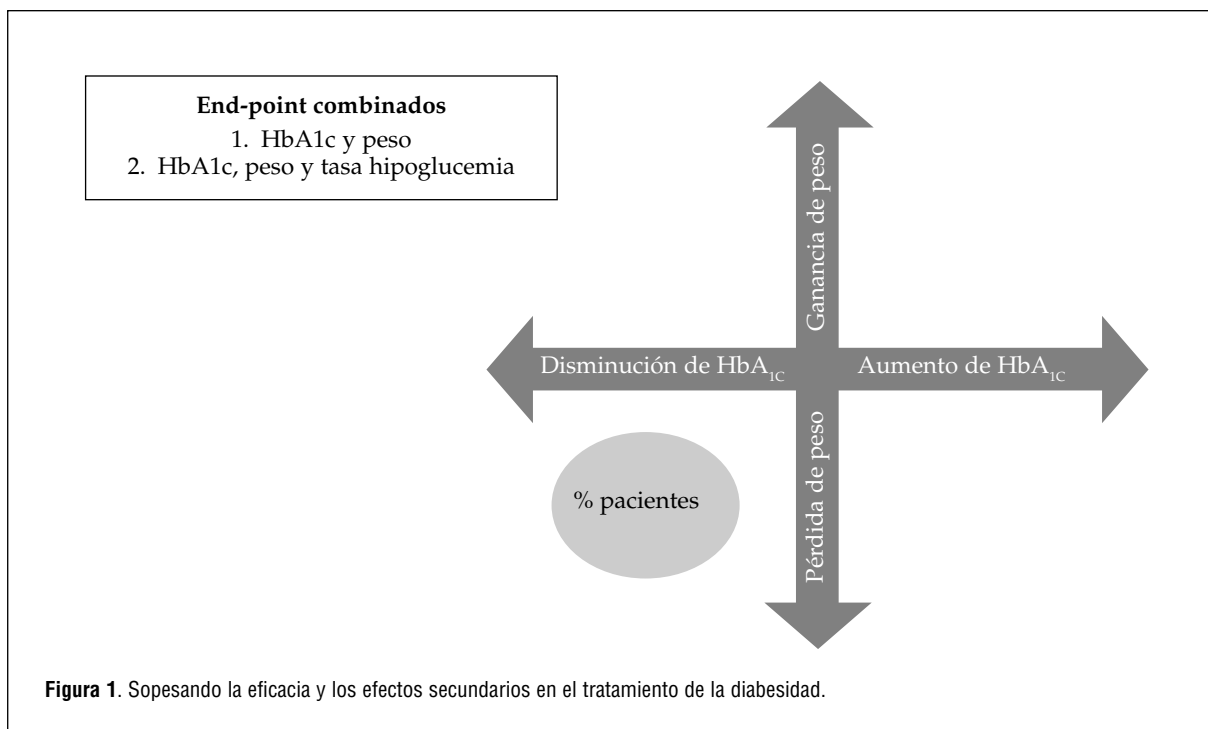
Son muchos los factores que vienen determinando esta situación, entre los que podríamos destacar el alto grado de frustración permanente del paciente, el desconocimiento del médico que no considera la obesidad como una enfermedad, la falta de tiempo en consulta, la ausencia de unidades con cierta dedicación o especialización en el abordaje de estos pacientes y por último, la escasa confianza en los medicamentos antiobesi-

dad, dados los recientes acontecimientos, como la retirada del mercado de determinados fármacos para el control del peso.

Por todo ello, es fácil entender que la industria farmacéutica haya preferido centrar su investigación en el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos orientados al tratamiento de la diabetes o de la hiperglucemia. Si a esto le sumamos los complejos mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad, o la dificultad en hallar una diana terapéutica efectiva y segura, podremos comprender la abundancia de productos dirigidos al control de la HbA1c y la verdadera escasez de nuevos productos orientados a la obesidad.

Pero al final, no podemos olvidar que para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, los objetivos de control no solo deben centrarse en determinados objetivos glucémicos medidos con HbA1c, o el control de la HTA y/o dislipemia; la reducción y control del peso son objetivos muy recomendados<sup>16,17</sup> y en algunos pacientes absolutamente necesarios. En realidad a la hora de tratar a un paciente con diabetes, los puntos subrogados de eficacia y de interés clínico no pueden ser solo el grado de control glucémico alcanzado, sino un compuesto que aglutine los efectos del fármaco sobre control glucémico, peso y tasa de hipoglucemia (fig. 1). Este valor compuesto varía en gran medida entre los diferentes grupos de antidiabéticos. De tal manera que los efectos ideales sobre el combinado «efecto hipoglucemiante/peso» de un determinado fármaco hipoglucemiante deberían situarse mayoritariamente en el cuadrante inferior izquierdo de la figura 1. Así la respuesta combinada «descenso HbA1c/perdida de peso» se presenta tan solo en el 4% y 21% para rosiglitazona y glibenclamide 8 mg respectivamente, pero puede alcanzar cifras tan altas como del 72% y 75% para determinados fármacos que actúan a nivel de la vía de las incretinas como Exenatida 20 mcg/día y Liraglutida 1,2 mg/día respectivamente. Solo así podremos apreciar el verdadero valor terapéutico y el valor añadido de los fármacos que utilizamos en la diabetes.

Por fortuna y en los últimos años, se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, basadas en el descubrimiento de nuevos mecanismos etiopatogénicos, que están permitiendo un abordaje más adecuado y fisiológico de la diabetes. La



mayoría de estos nuevos fármacos, pertenecen a un nuevo grupo farmacológico que actúa a nivel de la vía de las incretinas: los inhibidores de la Dipeptil-peptidasa 4 (IDPP-4) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1). Estos fármacos permiten alcanzar un control adecuado de la glucemia, sin provocar ganancia ponderal (IDPP-4), induciendo una pérdida moderada de peso (agonistas del receptor GLP-1) y sin incrementar por sí mismos las hipoglucemias. En fase de desarrollo e investigación, están diversas moléculas también de origen intestinal, como la Oxyn-tomodulina, antagonistas de la Ghrelina o diversos análogos del péptido YY con efectos beneficiosos sobre glucemia y peso y con resultados muy interesantes en los estudios preliminares.

## >>FISIOPATOLOGÍA

La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva y de origen multifactorial. La hiperglucemia es su marcador por excelencia y está causada por una serie de defectos metabólicos complejos como la deficiente secreción de insulina, incremento de la resistencia a la insulina, el defecto en la secreción y liberación de determinadas incretinas, la producción excesiva de glucagón y la pérdida y el deterioro final de la masa de células beta.

*1ª fase de secreción de insulina y glucotoxicidad.* Uno de los eventos más precoces es la pérdida de la 1ª fase de secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. Esta respuesta inicial está disminuida en un 27% en individuos con intolerancia hidrocarbonada, y empeora a medida que la diabetes tipo 2 progresa. La hiperglucemia franca y descontrolada, por sí misma puede inducir a más destrucción de células beta, fenómeno conocido como «glucotoxicidad»<sup>18</sup>. En el momento del diagnóstico el 50% o más de la masa de células beta se ha perdido<sup>19</sup>.

*Disminución del efecto incretina.* La insulina se libera bajo la acción directa de la glucosa sobre las células beta. Pero dos péptidos intestinales, el GLP-1 y el polipéptido insulínico dependiente (GIP), también juegan un papel importante en esta secreción de insulina<sup>20</sup>. GLP-1 y GIP actúan aditivamente, bajando los niveles de glucemia después de una comida al estimular la secreción y liberación de insulina de modo glucosa dependiente y suprimiendo la secreción de glucagón<sup>20</sup>.

En individuos sanos, la administración oral de glucosa estimula la secreción de insulina de forma más intensa que la misma cantidad de glucosa administrada por vía endovenosa. A

este efecto se le denomina «efecto incretínico de los alimentos». Este efecto es responsable de la secreción de dos tercios de la secreción de insulina tras una comida. En la diabetes tipo 2 este efecto se ve atenuado considerablemente<sup>21</sup>. Por lo que este defecto en la vía de las incretinas parece jugar un papel importante en la patogénesis de la diabetes tipo 2.

*Adiposidad, lipotoxicidad y diabetes tipo 2.* El incremento de la adiposidad, fundamentalmente abdominal, se ha asociado a resistencia a insulina y a desarrollo y empeoramiento de la DMT2. La hipótesis del «desbordamiento» postula que, a medida que se supera la capacidad del adipocito de acumular la grasa, ésta se acumula en otros tejidos como el muscular o el hepático<sup>22</sup>. Esta infiltración ectópica de grasas en estos tejidos se correlaciona con el grado de resistencia a la insulina e incrementa el riesgo de desarrollo de diabetes<sup>23</sup>. La elevada concentración de ácidos grasos libres, y su conversión hacia derivados del Acil-CoA de cadena larga, determina una resistencia a la acción de la insulina y del transporte de glucosa, así como mayor insulinresistencia hepática y muscular<sup>24</sup>. Estos cambios inducidos por los ácidos grasos libres lleva a una situación conocida como «lipotoxicidad», resultando en un mayor estrés oxidativo que a su vez puede determinar una mayor destrucción de células beta y participando por lo tanto en la patogénesis y fisiopatología de la DMT2<sup>22</sup>. Los cambios en los niveles circulantes de la leptina y de otras citoquinas asociadas a la obesidad han sido también asociadas a la destrucción de las células beta<sup>25</sup>. La adiponectina, una citoquina de origen adiposo, se asocia a insulinsensibilización y protección vascular, y su concentración se encuentra disminuida tanto en obesos como en pacientes insulinresistentes<sup>26</sup>. Niveles circulantes elevados de otra citoquina como la resistina, se ha correlacionado con obesidad, marcadores inflamatorios y elevado riesgo de desarrollo de DMT2.

Basado en estos conceptos, autores como DeFronzo y Unger<sup>14,15</sup> apuestan firmemente por la utilización precoz y combinada de determinados fármacos antidiabéticos capaces de disminuir eficazmente la concentración plasmática circulante de ácidos grasos libres, del depósito de grasa en el organismo y de los niveles de insulina plasmática. Y que además, no induzcan más ganancia de peso como la asociada a los antidiabéticos convencionales. Apuestan por la triple combinación precoz,

en la historia natural de la diabetes tipo 2, de metformina, tiazolidinedionas (pioglitazona) y análogos de los receptores del GLP-1. Todo ello con el objetivo de lograr un control estrecho de la glucemia (HbA1c<6%), pero en un contexto de pérdida de peso y de disminución de los niveles circulantes de insulinemia y de ácidos grasos libres.

En resumen, la contribución de la elevada adiposidad al «desbordamiento» de las grasas desde su depósito natural (el adipocito), los niveles elevados de ácidos grasos libres circulantes resultantes, y los patrones patogénicos de secreciones de las distintas adipoquinas, sugiere en realidad, que en muchos aspectos, la diabetes tipo 2 es una enfermedad derivada de la obesidad. El abordaje pues, de este último aspecto, sería por tanto el más interesante a la hora de tratar desde un punto de vista más fisiopatológico la diabetes.

### Fármacos antidiabéticos: *crosstalk* entre modelo glucocéntrico y lipocéntrico

Existen multitud de opciones farmacológicas para el tratamiento de la DMT2 y el control de la glucemia. No obstante, si los observamos desde la perspectiva de la diabetes, queda claro que sólo algunos de los hipoglucemiantes de los que disponemos en nuestro arsenal terapéutico, y sobre todo los de última generación, permiten un abordaje integral del binomio diabetes-obesidad, siendo el compuesto ideal aquel que, reduciendo de forma efectiva los niveles de glucemia, a su vez mejorara o al menos no empeorara la situación de exceso de peso del paciente (tabla II). A continuación, analizaremos los principales compuestos disponibles y su papel en cuanto al peso.

### Hipoglucemiantes clásicos

#### Biguanidas: Metformina

Desde su comercialización en la década de los 50, la metformina se ha convertido prácticamente en el *gold standard* en cuanto a fármacos orales para el tratamiento de la DMT2 tanto en combinación como en monoterapia, por su efectividad, perfil de seguridad y escaso coste<sup>16,17,27</sup>. Su mecanismo de acción se basa en disminuir la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática mediante la activación de la vía de las AMP-Kinasas, a la par que aumenta la captación de glucosa a este

**TABLA II. IMPACTO EN EL CONTROL GLUCÉMICO Y EN EL PESO DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES FARMACOLÓGICOS APROBADOS EN ESPAÑA**

		Impacto en HbA1c	Impacto en peso
Medidas y recomendaciones higiénico-dietéticas		-1,0 a -2,0%	-0,5 a -9,6 kg
Metformina		-1,0 a 2,0%	-2,9 a +0,4 kg
Sulfonilureas		-1,0 a -2,0 %	+1,6 kg (En un año)
Glinidas	Nateglinida	-0,75%	+1,0 a +2,0 kg
	Repaglinida	-0,6 a -1,4%	
Tiazolidinedionas o glitazonas		-0,5 a -2,0%	+4,8 kg (En cinco años)
Inhibidores de alfa-glucosidasas		-0,6 a -1,3%	-0,13 a -0,86 kg
Inhibidores de DPP-IV	Sitagliptina	-0,3 a -1,6%	-0,1 a -0,8 kg (24 semanas)
	Vildagliptina	-0,5 a -1,1%	-0,4 a +0,3 kg
	Saxagliptina	-0,4 a -0,5% (24 semanas)	-0,1 a -1,2 kg
Análogos de GLP-1	Exenatide	-0,7 a -0,9%	-5,3 kg (En tres años)
	Liraglutide	-0,8 a -1,1%	-2,1 a -2,7 kg (En un año)
Insulina	Insulina prandial		+5,7 kg
	Mezcla bifásica		+4,7 kg
	NPH	-1,5 a -3,5%	+2,0 a +3,0 kg
	Glargina		+2,0 a +3,0 kg
	Detemir		+1,0 a +2,0 kg

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. DPP-IV: Dipeptidyl Peptidase IV. GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1.

nivel. Asimismo, aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, y disminuye la absorción intestinal de glucosa<sup>16,17,27,28</sup> sin actuar de forma directa sobre la célula beta o la secreción insulínica y por tanto sin causar hipoglucemias<sup>27,29</sup>. Incluso, se cree que podría inhibir la actividad de la dipeptidil-peptidasa tipo IV<sup>12,27</sup>. En términos de eficacia, es capaz de disminuir la HbA1c de un 1 a un 2%<sup>16,17,28,30-33</sup>, considerándose en cuanto a su efecto sobre el peso, neutra o con una discreta capacidad para inducir pérdida ponderal (-2,9 a +0,4 kg)<sup>12,16,17,27,28,34</sup>, lo que junto a su escaso coste lo convierten en la decisión ideal como primer paso terapéutico farmacológico, sobre todo si consideramos además que ha demostrado reducir la disfunción endotelial y sus marcadores, así como mejorar discretamente el perfil lipídico<sup>33</sup>. Sus efectos secundarios son fundamentalmente gastrointestinales en forma de molestias difusas, náuseas, anorexia, alteraciones gustativas y diarrea, generalmente dosis dependientes y limitados a las primeras sema-

nas de tratamiento, aunque en un 5% de pacientes obliga a retirar el tratamiento<sup>16,17,28,29,33,35</sup>, y también se asocia a déficit de vitaminas del grupo B y folato<sup>33</sup>. Sin embargo, el efecto secundario más temido es la acidosis metabólica, más frecuente con otras Biguanidas ya retiradas del mercado como la fenformina, y que aunque rara puede ser potencialmente mortal<sup>16,17,28,29</sup>. Por ello, debe evitarse en situaciones de hipoxemia y en enfermedad renal crónica con cifras de creatinina superiores a 1,5 mg/dl, pudiendo utilizarse con precaución siempre que el filtrado glomerular sea al menos de 30-45 ml/min<sup>29</sup>.

#### **Secretagogos de insulina: Sulfonilureas (SU) y glinidas.**

Los secretagogos de insulina se consideran actualmente fármacos de segunda elección, aunque podrían ser una opción en caso de intolerancia a la metformina<sup>16,17</sup>. El mecanismo de acción

tanto de SU como de glinidas es el mismo: actúan a nivel de canales de potasio ATP-dependientes KIR6.2/SUR1 en la célula beta, aunque en sitios distintos, cerrándolos<sup>16,17,36-38</sup>, y por tanto interrumpiendo el flujo de potasio a través de la membrana plasmática. Esto lleva a la despolarización de la propia membrana, activando canales de calcio voltaje-dependientes que aumentan la concentración intraplasmática de este ion, desencadenando la exocitosis de los gránulos de insulina preformados<sup>36,37</sup>. Este mecanismo es glucosa-independiente, por lo que el principal peligro es la hipoglucemia<sup>16,17,27,29,30,36,37</sup>. Permiten una reducción de HbA1c de entre el -0,6 a -1,4% (Repaglinida, una glinida) y -1,0 a -2,0% (SU)<sup>16,17,29,30,32,33,37</sup>, pero a costa de un aumento de peso de 1 a 2 kg e incluso superior, tal vez algo menor en el caso de las glinidas con respecto a SU, sin claros efectos en cuanto a disfunción endotelial o lípidos<sup>12,33,34</sup>. Estos resultados hacen que a pesar de su eficiencia como hipoglucemiantes y su amplia experiencia de uso sean actualmente considerados como fármacos de segunda línea<sup>16,17</sup>, dado el efecto indeseable de aumento de peso, y por tanto de utilidad limitada en cuanto al abordaje integral del binomio obesidad/diabetes. Además del aumento de peso y la hipoglucemia, que es menos frecuente con glinidas de forma análoga al aumento de peso, los secretagogos podrían, por su acción sobre los canales de potasio KIR6.2/SUR2A miocárdicos y KIR6.1/SUR2B del árbol vascular coronario, bloquear la respuesta fisiológica a la isquemia (precondicionamiento miocárdico a la isquemia) y empeorar o precipitar un evento coronario, por lo que deben evitarse en los síndromes coronarios<sup>16,17,36,38</sup>. De hecho, se ha demostrado una mayor mortalidad cardiovascular con respecto a metformina tanto de SU como de glinidas, estas últimas, de nuevo, con un menor aumento respecto a SU (salvo glibenclamida, que parece tener un perfil similar a repaglinida)<sup>33,39</sup>. Además de este mecanismo fisiopatológico, se cree que las hipoglucemias y el aumento de peso podrían ser responsables<sup>33</sup>.

#### **Tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas: Pioglitazona**

Las TZD son sensibilizadores periféricos a la acción de la insulina que se basan en la activación del factor nuclear de transcripción PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)<sup>16,17,27,29,30</sup>, responsable de numerosas vías de señalización,

no sólo del metabolismo glucídico, sino que también regula las vías del metabolismo lipídico, de la inflamación e incluso de la carcinogénesis<sup>40</sup>. En general, pueden ofrecer un descenso de HbA1c de -0,5 a -2,0%, pero a costa de un notable aumento de peso de en torno a +4,8 kg<sup>12,29,30-34</sup>. Además, el perfil de seguridad de las TZD limita su uso notablemente: no debe utilizarse en hepatópatas por posible hepatotoxicidad, ni en pacientes cardiopatas, ya que se asocia a una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y edemas, con claras evidencias de aumento de mortalidad cardiovascular, sobre todo con rosiglitazona, lo que ha provocado su retirada reciente del mercado europeo<sup>16,17,27,29,30,41</sup>; también se han asociado a un aumento de fracturas óseas y a anemia<sup>16,17,30</sup>, y recientemente, se ha asociado a la pioglitazona con un aumento de incidencia de cáncer de vejiga<sup>42</sup>. A pesar de estas limitaciones, y del aumento de peso que provocan, las TZD pueden ser útiles en pacientes seleccionados con gran resistencia insulínica, mejorando el HOMA-B y son capaces de mejorar marcadores de disfunción endotelial, así como el perfil lipídico, aunque de forma discreta, y sin causar hipoglucemias, por lo que aún deben ser una opción a tener en cuenta<sup>29,33</sup>.

#### **Inhibidores de alfa-glucosidasas: Acarbosa y miglitol**

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales, de tal forma que retrasan o limitan la absorción intestinal de azúcares complejos<sup>16,17,27,29,30,33</sup>. No produce hipoglucemias, y en cuanto al peso, es neutro u ofrece discretas pérdidas; no obstante, su efectividad como hipoglucemiante, centrada sobre todo en la glucemia postprandial, es bastante limitada, con reducciones de HbA1c bastante modestas e inferiores al 1%, y sin ventajas en cuanto a perfil lipídico o disfunción endotelial, aunque en el estudio STOP-NIDDM se observó menor número de eventos cardiovasculares<sup>12,16,17,29,12,32-34</sup>. Sus principales efectos adversos consisten en molestias de tipo gastrointestinal (flatulencia, diarreas), lo que unido a la necesidad de frecuentes tomas lo hacen de difícil tolerancia<sup>16,17,27,29,33</sup>.

#### **Insulina**

Desde su descubrimiento en 1921, la insulina, desde la molécula nativa original a los nuevos



tipos de insulina modificados, pasando por las formulaciones basadas en la protamina, es sin duda el tratamiento más eficaz en términos de descenso de HbA1c y control de glucemia disponible hasta la fecha en diabetes mellitus tipo 2<sup>16,17,30,33,34,43</sup>. Mediante la activación de su receptor de membrana, perteneciente a la superfamilia de las tirosina-cinasas, la insulina aumenta la utilización de la glucosa y disminuye la gluconeogénesis hepática, con un efecto neto anabólico<sup>16,17,27,44</sup>. Teóricamente, los descensos potenciales de HbA1c sólo se ven limitados por las hipoglucemias, con una media de -1,5 a -3,5% de descenso de HbA1c, aunque los descensos pueden ser mucho mayores, haciendo de la insulina el hipoglucemiante más eficaz disponible<sup>16,17,30,33,34,43,45</sup>; sin embargo, condiciona una importante ganancia ponderal de entre 1 y 5 kg de peso<sup>12,16,17,30,31,33,34,43,45</sup>. Los mayores aumentos de peso se observan con los análogos de insulina prandial, insulina regular humana y mezclas bifásicas, con aumentos entre +5,7 y 4,7 kg, seguidos de la insulina Neutra Protamina Hagedorn (NPH) y glargina, con +2-3 kg. El mejor perfil en cuanto a ganancia ponderal es el que presenta la insulina detemir, con ganancias entre 1 y 2 kg e incluso inferiores<sup>12,31,33,34,43,45-47</sup>. Las principales desventajas que presenta la insulina, además del aumento de peso, radica en las hipoglucemias, su administración subcutánea, la necesidad de entrenamiento del paciente y autocontroles de glucemia capilar y la estigmatización del paciente<sup>16,17,30</sup>. Recientemente, ha existido cierta controversia al señalarse un posible aumento de la incidencia de cáncer con glargina<sup>43,48</sup>, el cual no se ha confirmado en estudios más recientes<sup>43,47,49</sup>.

**Nuevos hipoglucemiantes: El sistema incretínico y SGLT2 como dianas terapéuticas. Otros hipoglucemiantes.**

#### **Inhibidores de la Dipeptidil-Peptidasa IV (IDPP-IV): gliptinas**

Los IDPP-IV, desde su introducción en el mercado en 2006, rápidamente se han convertido por sus características en uno de los principales hipoglucemiantes, pudiendo encontrarse en los algoritmos de tratamiento al mismo nivel que las SU<sup>16,17,35</sup>. El mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva y reversible del enzima DPP-IV, que inactiva las incretinas como el GLP-1 y el GIP, aumentando de esta forma considera-

blemente su vida media y biodisponibilidad postprandial, de tal forma que condiciona un descenso de glucemia por aumento de secreción de insulina y un descenso de la secreción de glucagón<sup>16,17,27,29,33,35,50-52</sup>. La DPP-IV no sólo tiene como sustrato las incretinas, sino que está implicada en numerosos procesos, que incluyen desde la respuesta inmune al cáncer, pasando por el sistema cardiovascular<sup>51-53</sup>. En términos de HbA1c, permiten descensos de entre -0,3 y -1,6%, siendo neutras en cuanto al peso, o incluso con discretas pérdidas de peso<sup>12,29,31-35,50,52,54</sup>; además, disminuyen la tensión arterial (TA) y mejoran el perfil lipídico en el humano, y en animales ha demostrado reducir la placa de ateroma, efectos cardioprotectores en el infarto agudo de miocardio, incluso con reducción de área total de infarto, y mejoría de la insuficiencia cardiaca y de la función glomerular<sup>31,33,51</sup>. En cuanto a seguridad, en líneas generales los IDPP-IV tienen un buen perfil y son bien tolerados, sin apenas diferencias con otros hipoglucemiantes orales, y sin hipoglucemias significativas. Vildagliptina se ha asociado a un aumento de transaminasas en dosis única (pero no en dos dosis), y como grupo se ha descrito la aparición de urticaria/angioedema, así como su asociación a pancreatitis, si bien este último efecto adverso no ha sido confirmado<sup>16,17,27,29,33,51,54,55</sup>. Dada la ubicuidad de DPP-IV, sus múltiples sustratos y su interrelación con numerosas vías de señalización, uno de los principales motivos de preocupación en cuanto a su uso era la posibilidad de un aumento de infecciones o incluso del riesgo de neoplasias<sup>51,53</sup>; en cuanto a las infecciones, no parece haber una mayor incidencia respecto a placebo, y la posible asociación con neoplasias también se encuentra en entredicho; no existe mayor mortalidad con respecto a otros hipoglucemiantes<sup>51,55</sup>.

#### **Análogos de GLP-1**

Actualmente disponemos de dos análogos de GLP-1 de aplicación subcutánea diaria comercializados: Exenatida (o Exendina-4), un polipéptido de 39 aminoácidos (Aa) aislado de la saliva del monstruo de Gila (*Haloderma suspectum*) que comparte un 53% de homología con el GLP-1 nativo y se administra dos veces al día, y el Liraglutida, un análogo de GLP-1 humano modificado de 32 Aa con un 97% de homología con el original, que se administra cada 24 h<sup>16,31,34,50,56</sup>. Su

mecanismo de acción se basa no en disminuir la actividad DPP-IV, sino en la activación directa del receptor de GLP-1, logrando aumento de secreción de insulina y un descenso de la secreción de glucagón de manera glucosa-dependiente, a la par que reducen la motilidad gástrica y crean sensación de saciedad<sup>16,17,27,57</sup>, consiguiendo descensos de HbA1c de -0,7 a -1,1% aproximadamente<sup>31,33-35,50,54,56-61</sup>. En cuanto al peso, los resultados son espectaculares en algunos pacientes: su uso se asocia a una significativa pérdida de peso de -2,1 a -5,3 kg; además, presentan beneficiosos efectos cardiovasculares y sobre célula  $\beta$  adicionales además de los ya descritos con los IDPP-IV: Mejoran el HOMA-B, y Liraglutida parece disminuir el PAI-1 y el BNP (Marcadores de disfunción endotelial e inflamación), así como la esteatosis hepática, y disminuye los niveles de TNF- $\alpha$  *in vitro*<sup>12,33,35,51,54,56-60,62,63</sup>. Los principales efectos secundarios de los análogos de GLP-1 son de tipo gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea, así como mayor riesgo de pancreatitis aguda, pero con escasa incidencia de hipoglucemia, nasofaringitis o edemas<sup>16,17,27,31,33,35,51,54,56-61,63,64</sup>. También se ha descrito hiperplasia de células C parafoliculares en ratones; sin embargo, en el humano no se ha observado una mayor incidencia de carcinoma medular de tiroides<sup>35,51,58,63</sup>. Actualmente, están en desarrollo distintos compuestos de administración semanal<sup>54,57,60</sup> que en un futuro aportarán aún más ventajas para la utilización de este grupo farmacológico.

### **Inhibidores de SGLT2: gliflozinas (Dapagliflozina)**

Los inhibidores de SGLT2 son una de las nuevas opciones de tratamiento a tener en cuenta, aunque aún no han sido aprobados para su uso. Se basan en la inhibición de la reabsorción renal de glucosa a través de su actuación sobre el transportador renal SGLT2 (*Sodium-glucose-cotransporter-2*), presente en el borde en cepillo luminal del túbulo contorneado renal proximal, de tal forma que inducen glucosuria<sup>27,65-68</sup>. Los estudios disponibles muestran un descenso de HbA1c de entre -0,6 y -2,7%, así como una pérdida de peso significativa de -2,5 a -4,5 kg, con mejoría de las cifras de TA<sup>65,67,68</sup>. En cuanto a seguridad, no se ha demostrado aumento de mortalidad cardiovascular; las complicaciones más frecuentes son las infecciones del tracto urinario y nicturia, y

posiblemente pueden provocar alteraciones hidroelectrolíticas. Se desconoce su efecto a largo plazo sobre el riñón<sup>65,67,68</sup>. No obstante, es un grupo muy prometedor.

### **Otros hipoglucemiantes con efecto beneficioso/neutro sobre el peso no comercializados en España**

La pramlintida es un análogo de amilina que se administra de forma subcutánea conjuntamente con insulina, capaz de disminuir la glucemia postprandial mediante su efecto saciante a nivel central, retraso del vaciamiento gástrico e inhibición de la secreción de glucagón que condiciona pérdida de peso (Reducción de HbA1c de 0,62 a 0,68%, pérdida de peso de -0,4 a -3,6 kg)<sup>12,27,34</sup>. Otro grupo farmacológico que puede ser de interés son los secuestradores de ácidos biliares como el Colesevelam, que no presenta riesgo de hipoglucemia, es neutro en cuanto al peso y reduce LDL, aunque su discreta reducción de HbA1c (-0,32 a -0,41%) y el posible aumento de triglicéridos limita su eficacia<sup>16,17,34</sup>. Finalmente, el mesilato de bromocriptina también podría tener un perfil beneficioso en cuanto al peso<sup>16,17</sup>.

### **Papel de los fármacos antiobesidad en la diabetes: situación actual y perspectivas futuras**

En contraste con la amplia variedad de fármacos hipoglucemiantes, en cuanto a fármacos antiobesidad contamos con relativamente escasas opciones terapéuticas. De ellos, sólo algunos tienen un valor dual que permite definirlos como verdaderos fármacos «Antidiabetes».

### **Inhibidores de Lipasa Pancreática (ILP): Orlistat**

De los ILP, el Orlistat es actualmente el único fármaco antiobesidad disponible en España, aunque existen otros en desarrollo como el Cetilistat. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la lipasa pancreática que reduce la absorción de grasa un 30%, obteniendo pérdidas de peso de entre 2,7 y 2,8 kg de media, aunque se han reportado pérdidas superiores de hasta 11 kg<sup>69-73</sup>. Además, en sujetos en situación de pre-diabetes/tolerancia anormal a la glucosa, parece

reducir el riesgo de desarrollar diabetes un 45% (Cetilistat incluso ha demostrado reducciones de HbA1c del 0,5%), mejora la sensibilidad a la insulina, las cifras de tensión arterial y de LDL (aunque no de forma significativa), sin claro efecto sobre HDL<sup>69-72</sup>. Sus principales efectos secundarios derivan de la malabsorción intestinal: esteatorrea, meteorismo, diarrea y urgencia defecatoria. Además, interfieren en la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y fármacos como la amiodarona y la ciclosporina, aumentando el efecto de los anticoagulantes orales que inhiben los factores vitamina K-dependientes<sup>70,71</sup>. Cetilistat parece tener menor tasa de efectos secundarios (2,5-5% *versus* 11,6%)<sup>72</sup>.

### Sibutramina

La sibutramina es un inhibidor dual de la recaptación de monoaminas de acción central, inicialmente diseñado como antidepresivo, de amplio uso hasta su retirada del mercado en 2010. Al inhibir la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina induce sensación de saciedad, y se cree que también podría tener efectos termogénicos, aunque este último efecto juega un papel menor<sup>70-72</sup>. Permite descensos de entre 3,9 y 10,2 kg, y en pacientes con diabetes mellitus disminuye HbA1c y mejora el perfil lipídico<sup>70,71</sup>. Sus efectos secundarios más frecuentes eran el insomnio, la sequedad bucal, las náuseas y el estreñimiento, así como aumento de la TA, taquicardias e incluso arritmias, por lo que no se recomendaba su uso en cardiopatas o en hipertensos mal controlados<sup>70,71</sup>. Tras el estudio SCOUT, en el que se observó un aumento de los eventos vasculares con sibutramina (muy discutido por incluir precisamente a pacientes de alto riesgo cardiovascular o cardiopatía sin criterios de tratamiento con este fármaco), la EMEA recomendó su retirada por una relación riesgo-beneficio desfavorable, y unos meses más tarde, la empresa farmacéutica que lo comercializaba suspendió su comercialización en EE.UU.<sup>69-71</sup>.

### Rimonabant

El rimonabant es un bloqueante del receptor endocannabinoide CB1 a nivel central, implicado en los mecanismos de recompensa, motivación y saciedad. Al bloquear estos receptores, disminuye tanto el apetito como la motivación

para la ingesta a nivel central, y parece que además aumenta la termogénesis mediante el aumento del consumo de oxígeno por el músculo esquelético, disminuye la lipogénesis aumentando la concentración de adiponectinas, promueve la saciedad inducida por aumento de colecistokinina y a nivel del adipocito parece inhibir su proliferación y aumentar su maduración sin fomentar el acúmulo de lípidos<sup>71</sup>. Permite pérdidas de peso de -4,6 a -6,5 kg de media, y reducciones de HbA1c del 0,6-0,7% aproximadamente, con mejoría de HOMA-B en no diabéticos<sup>71,74</sup>. Los principales efectos adversos son las náuseas, mareos, diarrea, insomnio, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo y depresión<sup>71,74</sup>, detectándose un aumento de suicidios asociados que llevó a la EMEA en 2009 a suspender la licencia. Actualmente se encuentran en desarrollo bloqueantes de CB1 de segunda generación como el TM38837, de mejor perfil en cuanto a efectos adversos<sup>72</sup>.

### Nuevos fármacos y moléculas en desarrollo de interés (Tabla III)

En la actualidad, existen nuevas moléculas orientadas al tratamiento de la obesidad que podrían tener un papel relevante en la diabetes. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la asociación de Fentermina y topiramato (Qnexa®), que en el estudio

**TABLA III. NUEVOS FÁRMACOS ANTIPOBESIDAD (CON POSIBLE INTERÉS EN LA DIABESIDAD)**

Fármacos	Mecanismo de acción	Empresa farmacéutica
Qnexa®	Combinación de topiramato y fentermina	Vivus
Belviq®	Lorcaserina, Agonista selectivo 5-HT2c. Actúa vías de supresión del apetito a nivel hipotalámico y mesolímbica	Arena Pharmaceuticals
Contrave®	Combinación de bupropión y Naltrexona	Orexigen Therapeutics

CONQUER ha demostrado no sólo beneficios en el peso, sino que también mejora la resistencia a la insulina, aunque con efectos secundarios a nivel central que podrían limitar su uso<sup>70,75</sup>. La FDA también ha aprobado la Lorcaserina (Belviq®), un agonista del receptor de serotonina 5HT-2C, como agente anti-obesidad, presentando en el estudio BLOOM-DM pérdidas de peso de hasta -5,9 kg, con descensos de HbA1c muy significativos del -1,1% y mejoría de la resistencia a la insulina que podría ser una inestimable herramienta para combatir la diabetes<sup>69,70,72,76</sup>. Otras moléculas en desarrollo potencialmente beneficiosas en el abordaje de la diabetes son la combinación de bupropión y Naltrexona (Contrave®), la hormona del crecimiento recombinante, que parece disminuir la adiposidad y mejorar la resistencia a la insulina, Beloranib (ZGN-433), los inhibidores de la Diacilglicerol-Aciltransferasa AZD7687 y PF-04620110, el agonista de TR KB2115 y el Resveratrol, un antiinflamatorio que parece aumentar la sensibilidad a la insulina y modular el tejido graso<sup>69,72</sup>. También se encuentran en desarrollo diversas moléculas de origen intestinal como la Oxyntomodulina, antagonistas de la Ghrelina o diversos análogos del péptido YY con efectos beneficiosos sobre glucemia y peso y con resultados en los estudios preliminares muy interesantes<sup>69,72</sup>.

### Medidas no farmacológicas

En el manejo de la diabetes no podemos obviar el importante papel de las medidas no farmacológicas, ya que son un pilar fundamental y de capital importancia.

#### *Medidas higiénico-dietéticas y cambios en el estilo de vida*

Los cambios en el estilo de vida y conductuales son la primera medida a adoptar en el abordaje integral del paciente con diabetes<sup>16,17</sup>. Con una adecuada adherencia y la infraestructura necesaria, son capaces de lograr descensos de HbA1c de un -1 a -2%, con pérdida de entre -0,5 a -9,6 kg, mejoría del perfil lipídico y de la resistencia a insulina<sup>12,16,17,73,77</sup>; sin embargo, a pesar de su coste-efectividad favorable, muchas veces los resultados son inferiores a los esperados por la falta de adherencia<sup>77</sup>.

#### *Técnicas invasivas: Cirugía de la Obesidad, cirugía metabólica y técnicas endoscópicas*

La Cirugía de la Obesidad ha demostrado ser una de las medidas más eficaces, y a la par más arriesgadas y de mayor coste, para perder peso y mejorar el control metabólico, reservándose habitualmente para los casos más severos (Obesidades con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o > 35 kg/m<sup>2</sup> y comorbilidades asociadas, sobre todo la diabetes mellitus), con ventajas metabólicas evidentes ya desde el postoperatorio inmediato, sin que hasta la fecha el mecanismo exacto haya sido descrito<sup>78-80</sup>. De hecho, algunos autores propugnan su posible utilidad no como elemento para reducir peso, sino como estrategia para mejorar la diabetes tipo 2 y normalizar la glucemia en pacientes con IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>, la llamada cirugía metabólica, muy controvertida actualmente. A día de hoy, la evidencia científica disponible no permite recomendar la cirugía metabólica en el abordaje integral de la diabetes, pero puede que en un futuro pueda reconsiderarse<sup>79,80</sup>. Otras técnicas cada vez con mayor auge son los dispositivos endoscópicos para el tratamiento de la obesidad, desde el balón intragástrico clásico a los nuevos dispositivos como el *sleeve* duodeno-yeyunal o los sistemas TOGA o TERIS capaces de significativas pérdidas de peso y mejoría de HbA1c con menores riesgos que la cirugía<sup>81</sup>.

### >>REFLEXIÓN PERSONAL

No hay de momento una solución fácil, y efectiva al abordaje global del paciente diabético y obeso. Desde luego la solución definitiva no es farmacológica ni quirúrgica, a pesar de que muchos pacientes puedan beneficiarse puntualmente de la toma de determinados fármacos novedosos o de determinadas técnicas quirúrgicas. Necesariamente la solución debe pasar por amplios programas basados en la prevención y en el abordaje precoz del sobrepeso como por ejemplo en los primeros años de la vida o en la infancia. Mientras tanto y hasta que dichos programas sean efectivos, disponemos de muchos fármacos para el tratamiento farmacológico de la diabetes orientado al manejo de la hiperglucemia y en realidad poco al manejo de la ganancia/pérdida de peso, verdadero responsable de la epidemia de diabetes. Si hablamos de diabetes el valor intrínseco de un nuevo fármaco

va a venir marcado no solo por su efecto sobre la glucemia, sino también sobre otros parámetros como peso, tasa de hipoglucemia, efectos sobre TA, etc. En ese sentido y en los últimos años hemos experimentado una verdadera eclosión de fármacos novedosos que permiten un control razonable de la diabetes, pero en un contexto de no ganancia de peso o incluso de pérdida importante. Entre estos fármacos están aquellos que actúan a niveles de la vía de las incretinas. La

integración de las terapias basadas en incretinas en los regímenes y algoritmos terapéuticos de la diabetes tipo 2 y de la diabetes, orientados no solo al control de la glucemia, sino también del peso, de la tensión arterial y de la dislipemia, así como posiblemente también en la reducción de otros factores no «clásicos» de riesgo cardiovascular aparece como una nueva opción verdaderamente prometedora para mejorar el pronóstico de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May; 27 (5): 1047-1053.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012 Jan; 55 (1): 88-93.
3. Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973; 29: 457-496.
4. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001 Jul 9; 161 (13): 1581-1586.
5. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan 23; 299 (3): 316-323.
6. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: «diabesity» or «obesity dependent diabetes mellitus»? *Obes Rev* 2000 Oct; 1 (2): 57-59.
7. CDC - 2011 National Diabetes Fact Sheet - Publications - Diabetes DDT [Internet]. [cited 2012 Sep 13]. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm?loc=diabetes-statistics>
8. Siegel D, Swislocki ALM. Effects of antihypertensives on glucose metabolism. *Metab Syndr Relat Disord* 2007 Sep; 5 (3): 211-219.
9. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001 Feb; 37 (2): 250-254.
10. Williams B. The obese hypertensive: the weight of evidence against beta-blockers. *Circulation* 2007 Apr 17; 115 (15): 1973-1974.
11. Bonora E. Antidiabetic medications in overweight/obese patients with type 2 diabetes: drawbacks of current drugs and potential advantages of incretin-based treatment on body weight. *Int J Clin Pract Suppl* 2007 Aug; (154): 19-28.
12. Hermansen K, Mortensen LS. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2007; 30 (12): 1127-1142.
13. Raslová K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig* 2007; 27 (4): 279-285.
14. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 Apr; 58 (4): 773-795.
15. Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA* 2008 Mar 12; 299 (10): 1185-1187.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun; 35 (6): 1364-1379.
17. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012 Jan; 35 Suppl 1: S11-63.
18. Pratley R. Islet dysfunction: an underlying defect in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 Dec; 35 Suppl 1: 6-11; discussion 17-19.
19. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995 Nov; 44 (11): 1249-1258.

20. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 May; 132 (6): 2131-2157.
21. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, Finardi L, Barilli AL, Ognibene C et al. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Horm Metab Res* 2002 Mar; 34 (3): 150-154.
22. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb; 89 (2): 463-478.
23. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 Jan; 51 (1): 7-18.
24. Roden M. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep; 29 Suppl 2: S111-115.
25. Donath MY, Ehses JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 Dec; 54 Suppl 2: S108-113.
26. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004 Mar; 53 (3): 585-590.
27. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011 Jul 9; 378 (9786): 182-197.
28. Bosi E. Metformin-the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 2009 May; 11 Suppl 2: 3-8.
29. Pedrianes Martín PB, de Pablos Velasco PL. [Safety and tolerability of oral antidiabetes drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)* 2010 Sep; 135 Suppl 2: 20-6.
30. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2005 Mar; 34 (1): 77-98.
31. Colagiuri S. Diabetes: therapeutic options. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun; 12 (6): 463-473.
32. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010 Aug; 33 (8): 1859-64.
33. Niswender K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction - a complex interplay. *Diabetes Obes Metab* 2010 Apr; 12 (4): 267-287.
34. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damci T, Liebl A et al. Weight Beneficial Treatments for Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 Sep 7; 96 (11): 3337-3353.
35. Charbonnel B, Cariou B. Pharmacological management of type 2 diabetes: the potential of incretin-based therapies. *Diabetes Obes Metab* 2011 Feb; 13 (2): 99-117.
36. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 Dec; 66 Suppl 1: S75-78.
37. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012 Jan 22; 72 (2): 249-72.
38. Lefter DJ, Nichols CG, Coetzee WA. Sulfonylurea receptor 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 2009 Feb; 19 (2): 61-7.
39. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 Aug 1; 32 (15): 1900-1908.
40. Apostoli AJ, Nicol CJB. PPAR Medicines and Human Disease: The ABCs of It All. *PPAR Res* 2012; 2012: 504918.
41. Schernthaner G, Chilton RJ. Cardiovascular risk and thiazolidinediones-what do meta analyses really tell us? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010 Jul 12; 12 (12): 1023-1035.
42. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ [Internet]*. 2012 Jul 3 [cited 2012 Sep 2]; Available from: <http://www.cmaj.ca/content/early/2012/07/03/cmaj.112102>.
43. Donner T, Munoz M. Update on Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012 Mar 22; 97 (5): 1405-1413.
44. Morral N. Novel targets and therapeutic strategies for type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2003 Jun; 14 (4): 169-175.
45. Vaag A, Lund SS, Lund S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol* 2012 Feb; 166 (2): 159-70.

46. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007 Oct 25; 357 (17): 1716-1730.
47. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012 Jul 26; 367 (4): 319-328.
48. Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C et al. Doses of Insulin and Its Analogues and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2010 Jun 14; 33 (9): 1997-2003.
49. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a three-year population-based observation. *Acta Oncologica* 2011 Jun; 50 (5): 685-693.
50. Tharakan G, Tan T, Bloom S. Emerging therapies in the treatment of «diabesity»: beyond GLP-1. *Trends Pharmacol Sci* 2011 Jan; 32 (1): 8-15.
51. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33 (2): 187-215.
52. Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl Peptidase-4 as a New Target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cardiology Clinics* 2008 Nov; 26 (4): 639-648.
53. Stulc T, Sedo A. Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-IV: Is there a risk of oncological and immunological adverse effects? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010 May; 88 (2): 125-131.
54. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 2010 Mar;123(3 Suppl):S28-37.
55. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2012 Apr 20 [cited 2012 Sep 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22519906>
56. Hansen KB, Vilsbøll T, Knop FK. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 155-163.
57. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs* 2011 Sep 10; 71 (13): 1675-1688.
58. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD006423.
59. Gough SCL. Liraglutide: from clinical trials to clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2012 Apr; 14 Suppl 2: 33-40.
60. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists—available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011 May; 13 (5): 394-407.
61. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
62. Bradley DP, Kulstad R, Schoeller DA. Exenatide and weight loss. *Nutrition* 2010 Mar; 26 (3): 243-49.
63. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies—review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul; 96 (7): 2027-2031.
64. Anderson SL, Trujillo JM. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother* 2010 May; 44 (5): 904-909.
65. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012 Jan; 14 (1): 5-14.
66. Castaneda-Sceppa C, Castaneda F. Sodium-dependent glucose transporter protein as a potential therapeutic target for improving glycemic control in diabetes. *Nutr Rev* 2011 Dec;69(12):720-9.
67. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res* 2012 Apr; 9 (2): 117-123.
68. Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2012 Apr; 46 (4): 590-598.
69. Quevedo J, Tur J, Serra G, Burguera B. Utilidad de los fármacos antiobesidad en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2010 Jun; 26 (03): 161-166.
70. Glandt M, Raz I. Present and future: pharmacologic treatment of obesity. *J Obes* 2011; 2011: 636181.
71. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007 Jan 6; 369 (9555): 71-7.
72. Chugh PK, Sharma S. Recent advances in the pathophysiology and pharmacological treatment of obesity. *J Clin Pharm Ther* 2012 Oct; 37 (5): 525-535.
73. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev* 2012 Jun; 13 (6): 483-498.

74. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després J-P, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008 Feb; 31 Suppl 2: S229-240.
75. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Apr 16; 377 (9774): 1341-1352.
76. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* (Silver Spring) 2012 Jul; 20 (7): 1426-1436.
77. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, Dartigues JF, Helmer C. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011 Feb 8; 183 (2): E115-127.
78. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012 Apr 26; 366 (17): 1567-1576.
79. Shimizu H, Timratana P, Schauer PR, Rogula T. Review of Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes in Patients with a BMI<35kg/m(2). *J Obes* 2012; 2012: 147256.
80. Cummings DE. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Nat Med* 2012 May; 18 (5): 656-658.
81. Familiari P, Boškoski I, Marchese M, Perri V, Costamagna G. Endoscopic treatment of obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 Dec; 5 (6): 689-701.



[ r e v i s i ó n ]

# Control glucémico en nutrición artificial

*Gabriel Olveira<sup>1,2</sup>, María José Tapia<sup>1</sup>, Cristina Maldonado<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

<sup>2</sup> CIBERDEM. CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CB07/08/0019). Instituto de Salud Carlos III. Spain.

## Palabras clave

diabetes,  
hiperglucemia  
de estrés,  
nutrición enteral,  
nutrición parenteral

## >> RESUMEN

La hiperglucemia en pacientes que reciben nutrición artificial (enteral o parenteral) es un problema importante, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, debido a su gran prevalencia y a los posibles efectos deletéreos sobre la morbimortalidad, incluso independientemente de la presencia de diabetes previa. Las indicaciones de la nutrición artificial no difieren en pacientes con o sin diabetes. Los objetivos de control metabólico (durante el ingreso hospitalario) son mantener glucemias entre 140 y 180 mg/dl, si existe una infusión continua de nutrientes y, en pacientes con infusión discontinua de la nutrición artificial, glucemias preprandiales entre 100 y 140 mg/dl y postprandiales entre 140 y 180 mg/dl. La hiperglucemia puede prevenirse mediante la monitorización sistemática de glucemias capilares (y la implantación consiguiente de protocolos de tratamiento) junto con el cálculo adecuado de los requerimientos energéticos y de macronutrientes. Las fórmulas enterales diseñadas para personas con diabetes e hiperglucemia de estrés (especialmente las altas en grasas monoinsaturadas) son seguras y disminuyen la glucemia postprandial, las necesidades de insulina y, en algunos trabajos, la variabilidad glucémica y la hemoglobina glicosilada a medio plazo, sin empeorar o incluso mejorando el perfil lipídico. No obstante, no hay datos concluyentes en cuanto a morbimortalidad. El tratamiento de elección de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados es la insulina, aunque no existen trabajos que nos permitan afirmar cuál es la mejor pauta, que deberá adaptarse a las circunstancias concretas del paciente y de organización del hospital.

*Nutr Clin Med 2012; VI (1): 49-64*

**DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5004**

## >> ABSTRACT

## Key words

diabetes, enteral  
nutrition, parenteral  
nutrition, stress  
hyperglycaemia

Hyperglycemia in patients receiving artificial nutrition (enteral or parenteral) is a major problem in both inpatient and outpatient, due to its high prevalence and the possible deleterious effects on morbidity and mortality, even regardless of the presence of diabetes. The indications and access routes for artificial nutrition are no different in patients with diabetes/stress hyperglycaemia than in non-diabetics. The objective must be to keep pre-prandial blood glucose levels between 100 and 140 mg/dl and post-prandial levels between 140 and 180 mg/dl.

Hyperglycemia can be prevented through systematic monitoring of capillary glycaemias and adequately calculate energy-protein needs. Enteral formulas designed for patients with diabetes (high monounsatu-

## Correspondencia

Gabriel Olveira.

Email: gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es

rated fat) can facilitate metabolic control. The best drug treatment for treating hyperglycaemia/diabetes in hospitalised patients is insulin, although there are no works that allow preconizing which one is the better regime, which should be adapted to the special circumstances of the individual patient and the hospital organization. adapting the theoretical insulin action to the nutrition infusion regimen.

*Nutr Clin Med* 2012; VI (1): 49-64

DOI: 10.7400/NCD.2012.06.1.5004

## >>PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS E HIPERGLUCEMIA EN SUJETOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Se estima que existen actualmente 246 millones de personas con diabetes en el mundo y que esta cifra aumentará en los próximos años alcanzando 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones<sup>1</sup>. El envejecimiento de la población así como los factores relacionados con el estilo de vida (cambios en la dieta e incremento del sedentarismo, con el consecuente aumento del sobrepeso y obesidad) son los principales factores que condicionan esta verdadera epidemia<sup>2,3</sup>.

En España se estima una prevalencia de diabetes cercana al 14% de la población adulta<sup>4,5</sup>.

La prevalencia de diabetes en el medio hospitalario es, también, muy elevada cercana al 11%, si los datos se extraen de las bases administrativas generadas a partir de los informes de alta hospitalaria<sup>5-7</sup> siendo, en el subgrupo de personas mayores de 75 años, superior al 21%<sup>6</sup>. Sin embargo, si los datos proceden de la revisión de las historias clínicas hospitalarias o de estudios en los que se busca prospectivamente, la prevalencia es superior, alrededor del 20%-30%; siendo incluso mayor al 30% en los sujetos de edad superior a 65 años o en pacientes ingresados en determinados servicios como cardiología o cirugía cardiovascular<sup>8-10</sup>.

La presencia de diabetes en pacientes ingresados se asocia a un aumento de posibilidades de fallecer durante el ingreso, a un incremento de la estancia hospitalaria (3-4 días de media) y de los costes<sup>6,7,11</sup>.

Además la hiperglucemia de estrés (en pacientes sin diabetes), asociada a enfermedades agudas, también parece incrementar la morbimortalidad de los pacientes ingresados<sup>12</sup>. Sin embargo, no se disponen de datos fiables de la prevalencia de este trastorno ya que existen diferentes definiciones en la literatura y ninguna está aceptada internacionalmente<sup>13-15</sup>.

Se estima que el 8% de las personas hospitalizadas reciben algún tipo de soporte nutricional enteral artificial, para tratar o prevenir la desnutrición, ya sea como suplementos o como dietas completas<sup>16,17</sup>. Además, aproximadamente del 2 al 3% recibe soporte nutricional parenteral total (NPT) con la misma intención.

La hiperglucemia es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados que reciben nutrición enteral (NE)<sup>18,19</sup>. No obstante, la prevalencia de diabetes en pacientes que reciben NE es poco conocida. En un estudio realizado en una planta de Medicina Interna, el 34% de los sujetos con NE total presentaron glucemias por encima de 200 mg/dl<sup>20</sup>. En otro trabajo que evaluaba a pacientes geriátricos dependientes (con importante deterioro cognitivo) ingresados en centros de larga estancia y que recibían NE, el 50% presentaban diabetes (definida como hemoglobina glicosilada —HbA1c— mayor de 7%) y, de ellos el 44% era desconocida<sup>21</sup>. En un estudio aleatorizado en el que se comparaban dos pautas de insulino terapia en sujetos con nutrición enteral y diabetes (definida como dos glucemias por encima de 130 mg/dl), la mitad de los 50 pacientes aleatorizados desconocían tener diabetes<sup>22</sup>.

En pacientes críticos, entre el 16 y el 30% de los sujetos aleatorizados a los ensayos de intervención en los que se comparaba tratamiento insulínico

intensivo *vs* convencional tenían diabetes mellitus previo a la aleatorización<sup>23-28</sup>.

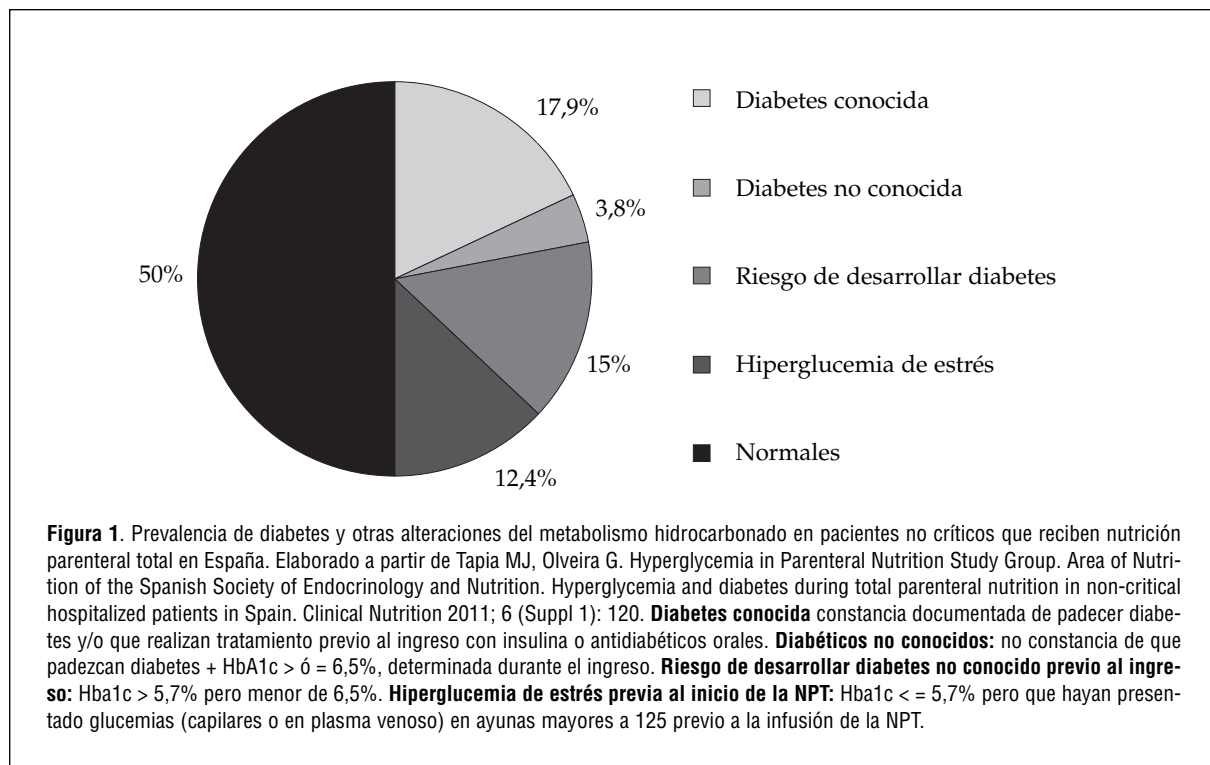
No obstante, la prevalencia de hiperglucemia o de diabetes previa en pacientes que reciben tratamiento con NPT, especialmente en pacientes de plantas no críticas no está bien estudiada. Pleva *et al.*, en una serie de 50 casos retrospectiva, describe tasas de hiperglucemia mayor a 150 mg/dl superior al 90% de los pacientes que recibían NPT<sup>29</sup>. En España, en pacientes ingresados en plantas de hospitalización generales que reciben NPT (no de cuidados intensivos), se han descrito prevalencias de hiperglucemia mayor a 200 mg/dl entre el 12% y el 27% de los sujetos<sup>16,30,31</sup>. En un reciente trabajo del «Grupo para el estudio de la hiperglucemia en Nutrición Parenteral» del Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición<sup>32</sup>, el 49% de los pacientes (no críticos) a los que se les prescribió una NPT tenían algún tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado antes del inicio de la misma (clasificado en función de la glucemia antes del inicio de la NPT y de la HbA1c): diabetes conocida 17,9%, diabetes no conocida 3,8%, hiperglucemia de estrés 12,4%, pacientes con riesgo de desarrollar diabetes 15% (fig. 1). Durante la infusión de la NPT, el 80% de los pacientes tuvieron al menos una glucemia capilar por encima de

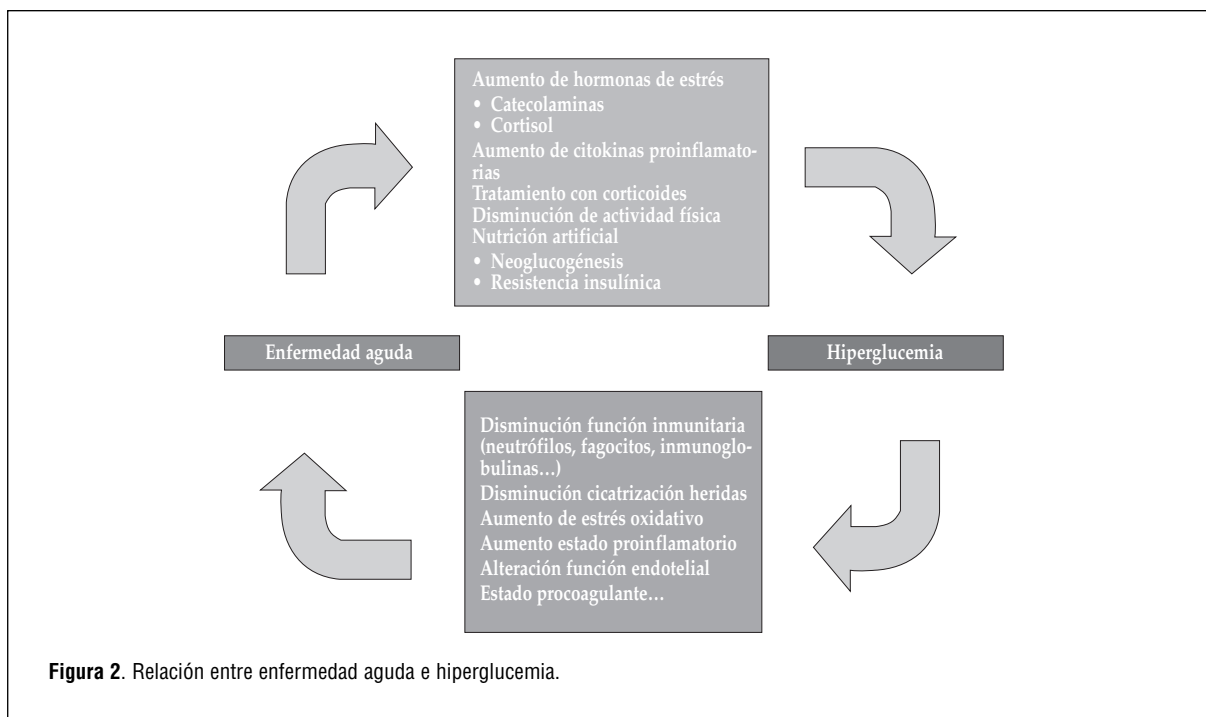
140 mg/dl y el 51% por encima de 180 mg/dl. En el subgrupo de pacientes sin alteraciones previas del metabolismo hidrocarbonado (n = 308), el 73% presentó en algún momento glucemias mayores a 140 y el 32% a 180 mg/dl.

## >> EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS

La hiperglucemia a corto plazo, en pacientes hospitalizados, se ha relacionado con una susceptibilidad aumentada a las infecciones, así como con otras alteraciones como aumento del estrés oxidativo, aumento de la coagulabilidad, dislipemia... lo que conlleva un incremento secundario de la morbilidad, mortalidad y de los costes generados (fig. 2)<sup>17</sup>. Este aumento de las complicaciones y mortalidad se ha observado en diferentes situaciones clínicas (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales, traumatismos, by-pass coronario, EPOC, ancianos...)<sup>33</sup>.

En la actualidad, se dispone de datos experimentales sobre los mecanismos potenciales y de estudios clínicos observacionales y de intervención, que apoyan el hecho de que la hiperglucemia *per se*, además





de ser un marcador de gravedad, conlleva importantes efectos adversos que influyen en el pronóstico de los pacientes hospitalizados, incluido el incremento de la mortalidad, de las tasas de infección y de la estancia hospitalaria. Además, algunos trabajos sugieren que un control más riguroso de la glucemia en pacientes críticos con y sin diabetes podría mejorar el pronóstico de los mismos<sup>10,18,34,35</sup>.

En el caso de los pacientes que reciben NPT (tanto en pacientes críticos como en no críticos), la hiperglucemia *per se*, posiblemente de manera independiente a la presencia o no previa de diabetes, parece que podría empeorar el pronóstico de los mismos aumentando la morbimortalidad (incremento de complicaciones cardíacas, infecciosas, sépticas, fracaso renal, etc.), especialmente si no se asocia a terapia insulínica<sup>18,36-46</sup>.

En el trabajo del «Grupo para el estudio de la hiperglucemia en Nutrición Parenteral» del Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición utilizando modelos de regresión logística múltiple, los pacientes que presentaron glucemias medias mayores a 180 mg/dl durante la infusión de la NPT tuvieron un riesgo de mortalidad 5,6 veces superior comparado con los que tuvieron menor de 140 (1,47-21,4, p 0,01); todo ello ajustado por edad, sexo, estado nutricional, presencia de alteración del metabolismo hidrocar-

bonado previa al inicio de la NPT, diagnóstico, complicaciones infecciosas, dosis de hidratos de carbono/kg de peso, HbA1c, proteína C reactiva, empleo de corticoides, unidades de insulina aportados y niveles de albúmina<sup>47</sup>.

## >>OBJETIVOS DE TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Hasta principios del siglo XXI generalmente se aceptaba que se debía mantener a los pacientes hospitalizados dentro de unos límites de glucemia considerados seguros (entre 150 y 250 mg/dl); sin embargo, tras los primeros trabajos publicados por el grupo de Van den Berghe en pacientes de UCI<sup>28</sup>, se replanteó este concepto y se sustituyó por otro en el que se abogaba por un abordaje más activo con el objetivo de alcanzar un mejor control de la glucemia. Así, en los últimos años, el manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización ha adquirido una especial relevancia y se han establecido recomendaciones que sugieren que el objetivo de glucemia durante el ingreso hospitalario debería ser más cercano a la normalidad<sup>10,18,34</sup>.

No obstante, el tratamiento de la hiperglucemia con el objetivo de normalizarla ha presentado resultados contradictorios en la literatura, espe-

cialmente en pacientes críticos, que es donde se han realizado mayor número de ensayos aleatorizados y controlados. Así, los trabajos de Van den Berghe en pacientes críticos demostraron un descenso de mortalidad en los pacientes quirúrgicos asignados a un tratamiento intensivo con insulina intravenosa (objetivo 80-110 mg/dL) frente al tratamiento convencional (iniciar infusión con glucemias mayores a 220 y con un objetivo de 180-200 mg/dL)<sup>28</sup>. El mismo grupo consiguió replicar los resultados (menor mortalidad) en pacientes críticos de UCIs médicas, pero únicamente en los que recibieron el tratamiento por más de 3 días<sup>27</sup>. Sin embargo, otros trabajos aleatorizados y multicéntricos en pacientes críticos en los que se comparó el tratamiento intensivo *vs* convencional (generalmente con un control más estricto en el grupo convencional que en los trabajos de Van den Berghe) no han podido confirmar los mismos resultados (no se ha observado un descenso de la mortalidad y, en algunos casos, se ha objetivado un incremento de la misma relacionado, posiblemente, con las hipoglucemias)<sup>23-26</sup>.

Aunque existe un gran debate en la literatura<sup>33,41,48-50</sup> sobre la disparidad de resultados en los diferentes trabajos sobre tratamiento intensivo, parte de los efectos podrían estar motivados por la terapia nutricional empleada en los diferentes estudios (mayor infusión de glucosa y de nutrientes por vía parenteral en los estudios de Van den Berghe frente al resto).

En una revisión sistemática y meta análisis reciente sobre el uso de tratamiento insulínico intensivo (con un objetivo de tratamiento, aproximado de 140-180 mg/dl) en pacientes no críticos, se observó un descenso de riesgo de infecciones y una tendencia a mayor incidencia de hipoglucemias frente al tratado con insulino terapia convencional<sup>51</sup>.

Tras asumir inicialmente el objetivo de la normoglucemia, actualmente las guías de práctica clínica y los consensos recomiendan mantener en la mayoría de los pacientes, tanto críticos como «no críticos», hospitalizados un nivel de glucemia preprandial menor a 140 mg/dl y en cualquier otro momento menor a 180 mg/dl<sup>10,35,52,53</sup>.

Otras guías proponen recomendaciones menos exigentes (de 140 a 200 mg/dl)<sup>54</sup> o incluso más estrictas (mantener niveles menores a 150 mg/dl) proponiendo que se debe iniciarse el tratamiento (insulino terapia) en pacientes de cuidados intensivos si las glucemias se elevan por encima de esta cifra<sup>55</sup>.

En pacientes ambulatorios, los objetivos de tratamiento serán similares a los de las guías de tratamiento habituales<sup>13,56,57</sup>. No obstante, hay que tener en cuenta que, tanto en hospitalizados como en ambulatorios, los objetivos pueden variar en función de la situación clínica (siendo menos exigentes, por ejemplo, en pacientes con pronóstico vital corto o con alto riesgo de hipoglucemias).

Para poder mantener las glucemias en rangos aceptables e implementar el tratamiento adecuado, es necesario monitorizar las glucemias capilares, generalmente cada 6-8 horas en todo paciente (con antecedentes de diabetes o sin ella) que inicia nutrición artificial (enteral y/o parenteral) y como mínimo hasta 24 h después de alcanzar los requerimientos totales estimados. Posteriormente, si las glucemias son inferiores a 140 mg/dl puede disminuirse el número de los controles, en función de la situación clínica<sup>35,52,55</sup>.

## >> INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN PERSONAS CON DIABETES E HIPERGLUCEMIA

La nutrición enteral está indicada en aquellos pacientes que no pueden, no deben o no quieren alcanzar mediante la ingesta oral unos requerimientos adecuados y que mantienen un tracto gastrointestinal funcionando y accesible. En este sentido, las indicaciones del soporte nutricional artificial en las personas con diabetes no difieren de las de las personas sin diabetes.

Aproximadamente el 8% de las personas hospitalizadas reciben algún tipo de soporte nutricional enteral artificial ya sea como suplementos o como dietas completas<sup>17</sup>. Si aplicamos las tasas de prevalencia de diabetes hospitalaria reales, podemos estimar que entre el 1 y el 2% de las personas hospitalizadas son diabéticas y reciben algún tipo de soporte nutricional artificial enteral.

Por otro lado, la prescripción de la nutrición enteral domiciliaria (NED) está aumentando progresivamente<sup>58</sup>. Las principales indicaciones para el uso de la NED en España<sup>59</sup> son las alteraciones neurológicas que impiden la deglución y las neoplasias, que son patologías más frecuentes en edades avanzadas de la vida. Esto implica que la prevalencia de diabetes en los pacientes a los que se les prescribe nutrición enteral domiciliaria sea, también, muy elevada.

Empleando la metodología de las dosis diarias definidas (que da una idea aproximada del número de pacientes en tratamiento), observamos cómo en Andalucía en el año 2007, la prescripción de fórmulas de nutrición enteral específicamente diseñadas para personas con diabetes (con formato mayor o igual de 500 ml) constituyeron el 24% de todas las prescripciones (el segundo tipo de fórmula más prescrita). Respecto a los suplementos (formato 250 ml o menos), las fórmulas para diabetes fueron el 18% de todas las prescritas (incrementándose continuamente desde el 4%, que suponían en el año 2000)<sup>58</sup>.

La NPT supone aproximadamente el 1-3% de los pacientes ingresados en los hospitales (en función de su complejidad) y ha demostrado su eficacia y seguridad en restaurar o mantener el estado nutricional de los pacientes que no pueden ingerir o tolerar alimentos por vía digestiva<sup>60</sup>.

No obstante, como se ha comentado, tanto la nutrición parenteral como enteral aumenta el riesgo de hiperglucemia independientemente de la presencia previa o no de diabetes conocida<sup>20,32,37,42,61</sup>, por lo que se deben implementar estrategias para evitar sus efectos deletéreos sobre la evolución de los pacientes; éstas incluyen la prevención y el tratamiento adecuado de esta complicación. Por ello, se recomienda que el seguimiento de estos pacientes se realice por equipos de soporte nutricional con formación específica en Nutrición Clínica y Diabetología, dado que es frecuente que se deban emplear tratamientos hipoglucemiantes específicos que condicionan la propia efectividad de la nutrición artificial parenteral y enteral.

## >> CÁLCULO DE REQUERIMIENTOS EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Con el objetivo de no producir hiperglucemia es indispensable aportar los requerimientos nutricionales individualizados en función de su situación clínica, composición corporal, edad y sexo; esto implica no aportar excesivas calorías, en una población que presenta con gran frecuencia obesidad<sup>52,55,62</sup>.

En pacientes hospitalizados, se recomienda realizar cálculos de requerimientos basales aplicando la fórmula de Harris-Benedict ya que incluye en la ecuación la edad. Para estimar los requerimientos

totales habrá que multiplicar el gasto energético basal (Harris-Benedict) por un factor de estrés entre 1.1-1.3 dependiendo de la patología que motiva la indicación de la nutrición artificial (sólo en casos excepcionales se necesitan mayores requerimientos). En pacientes normonutridos y desnutridos, se recomienda emplear el peso real (hasta un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>). Por encima de ese límite se recomienda utilizar el peso ajustado, considerando como peso adecuado el correspondiente a un IMC de 24 kg/m<sup>2</sup>, ya que este valor se asocia a menor mortalidad a largo plazo en muchos estudios epidemiológicos<sup>63</sup>. En todos los pacientes que reciben nutrición artificial y, especialmente los que reciben nutrición parenteral, es necesario contabilizar todos los aportes de glucosa (también los procedentes de sueroterapia) para prevenir los efectos deletéreos de la hiperglucemia<sup>36</sup>.

En pacientes ambulatorios, para calcular el gasto energético total, recomendamos aplicar las fórmulas de Harris-Benedict y multiplicar por un coeficiente que tenga en cuenta la actividad física (AF) o bien emplear las ecuaciones propuestas por la National Academy of Sciences —USA— (que ya incluyen la AF)<sup>62,64</sup>.

En todos los casos el aporte proteico estimado, en ausencia de enfermedad renal o hepática que lo limite, dependerá del grado de estrés metabólico que presente el paciente. En general, se estima entre 1 g/kg/día (en pacientes sin estrés o mínimamente estresados) y 1,5 g/kg/día (en pacientes severamente estresados), pudiendo aumentarse en casos excepcionales de grandes pérdidas extra (ej. grandes quemados).

En general, si se estiman los requerimientos totales con las recomendaciones anteriores, la proporción de hidratos de carbono y lípidos será adecuada.

En nutrición parenteral, una vez estimadas las calorías totales, se deben calcular los requerimientos de aminoácidos (Aa) restándose las calorías resultantes (procedentes de los Aa) al total. Posteriormente las calorías no proteicas se dividirán entre hidratos de carbono y lípidos en porcentajes que pueden oscilar desde un 60% de hidratos de carbono y 40% de lípidos hasta un máximo de 60% de lípidos y 40% de hidratos de carbono (si existe mayor riesgo de hiperglucemia o no se consigue controlar la misma). En cualquier caso, este procedimiento de cálculo supone infundir dosis de hidratos de carbono entre 2-4 g/kg peso y día y

de lípidos entre 1 y 1,3 g/kg peso/día (recomendando no sobrepasar los 1,5 gramos de lípidos kg/día, especialmente en pacientes graves)<sup>52</sup>.

## >> TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA/DIABETES Y NUTRICIÓN ENTERAL

### Selección de fórmulas enterales en diabetes/hiperglucemia

Las fórmulas comerciales consideradas «estándar» que se emplean en nutrición enteral poseen un contenido alto en hidratos de carbono (aproximadamente el 50%) y bajo-moderado en lípidos (alrededor del 30%) y no contienen fibra dietética. Estas formulaciones líquidas parecen aumentar la respuesta glucémica e insulinémica en personas sanas o con diabetes mellitus en mayor medida que lo que provocaría una ingesta similar de nutrientes en forma de comida mixta. Si bien cualquier fórmula puede ser empleada en personas con diabetes, ajustando según se requiera el tratamiento insulínico, en los últimos años se han comercializado fórmulas enterales diseñadas específicamente para personas con diabetes e hiperglucemia de estrés con el objetivo de reducir la respuesta glucémica y, a la vez, mejorar el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>17</sup>.

Todas las fórmulas «para diabetes» aportan en su composición, fuentes de hidratos de carbono que presentan índices glucémicos bajos: incorporan almidones no hidrolizados o maltodextrinas modificadas. Aunque la adición de fructosa es un tema de debate actual, la mayoría añaden este nutriente en cantidades moderadas-bajas. Así mismo todas las fórmulas para diabetes añaden fibra, casi siempre con una proporción elevada o exclusiva de fibra fermentable («soluble»), que es la que se asocia preferentemente a la mejoría del perfil glucídico y lipídico<sup>65-69</sup>.

Además, la mayoría de fórmulas enterales específicas para diabetes han incrementado el porcentaje de grasas (preferentemente monoinsaturadas) frente a los hidratos de carbono. En general, cuando se ingiere de forma aguda una fórmula con alto contenido en grasas monoinsaturadas, la respuesta glucémica postprandial es menor si se compara con las fórmulas altas en hidratos de carbono (HC); esta respuesta depende, fundamentalmente,

del contenido total en HC aportados aunque influyen, además, otros factores en la respuesta glucémica como la fuente de hidratos de carbono o el contenido y tipo de fibra<sup>65,67,69-71</sup>.

Las dietas específicas para diabetes y diabetes de estrés (especialmente las altas en grasas) en pacientes hospitalizados (de cuidados intensivos o de planta) reducen los niveles de glucemia y, en ocasiones, los requerimientos insulínicos sin modificar aspectos como la estancia, la morbilidad infecciosa o la mortalidad<sup>55,72,73</sup>. Además, las dietas altas en grasas no empeoran el control lipídico e incluso tienden a mejorarlo<sup>74</sup>, comparado con las altas en HC.

En pacientes ambulatorios, el empleo de un suplemento diseñado para diabetes alto en grasa comparado con otro hiperproteico redujo a medio plazo el control glucémico (HbA1c)<sup>75</sup>. En pacientes ambulatorios las dietas para diabetes altas en grasas infundidas por sonda a corto y medio plazo (hasta tres meses) también mejoran el control metabólico (glucemias, HbA1c y necesidades de insulina en algunos casos) comparado con fórmulas estándar (generalmente con fibra) aunque no modifican la morbilidad<sup>76-80</sup>. Además, estas fórmulas podrían disminuir la variabilidad glucémica y las hipoglucemias frente a las estándar, al menos a corto plazo<sup>78,80-82</sup>.

Como resumen, cabe destacar que las dietas diseñadas para personas con diabetes e hiperglucemia de estrés (especialmente las altas en grasas monoinsaturadas) son seguras y claramente disminuyen la glucemia postprandial, las necesidades de insulina, y en algunos trabajos la variabilidad glucémica y la HbA1c a medio plazo sin empeorar o incluso mejorando el perfil lipídico. Además han demostrado ampliamente su seguridad. No obstante, no existen datos concluyentes sobre morbilidad. Una limitación para su uso sería los pacientes con gastroparesia, en el caso que se infunda la nutrición enteral a nivel gástrico, ya que podrían empeorar aún más el vaciamiento (por su alto contenido en fibra fermentable y grasa).

Cuando coexistan otras patologías concomitantes subsidiarias de un tratamiento con nutrición enteral y fórmulas específicas (p. ej., insuficiencia renal, insuficiencia hepática) generalmente prevalecerá el tratamiento por su enfermedad de base. La elección de los distintos preparados en personas con

diabetes o hiperglucemia de estrés dependerá, por tanto también, de la situación clínica del paciente en cuestión (existencia o no de malabsorción, insuficiencia hepática renal o pulmonar severa, presencia de gastroparesia diabética, lugar de infusión de la fórmula, requerimientos especiales, restricción de ciertos nutrientes o de volumen, etc.). En estos casos, el cumplimiento de los objetivos terapéuticos dependerá en mayor porcentaje de la insulino-terapia que se pautó<sup>52</sup>.

Son necesarios trabajos con mayor número de pacientes, con menores tasas de abandonos del protocolo, de mayor duración, aleatorizados y, preferiblemente, doble ciego, en diferentes situaciones clínicas, en las que se valore la eficacia y eficiencia (coste/efectividad) de las fórmulas específicas para diabetes sobre el efecto metabólico y la morbimortalidad para poder ofrecer mejores recomendaciones basadas en la evidencia. De hecho, aunque existen meta-análisis que apoyan su uso<sup>69</sup>, las guías recientes de la ASPEN concluyen que no existen datos suficientes como para recomendar el empleo de estas fórmulas en pacientes adultos hospitalizados con hiperglucemia<sup>53</sup>.

## >> TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES /HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y NUTRICIÓN ENTERAL

Hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se evalúan diferentes pautas de insulino-terapia en este tipo de pacientes<sup>22</sup>. Korytkowski *et al.* estudiaron 50 pacientes, 25 aleatorizados a recibir tratamiento con insulina glargina más insulina regular frente a otros 25 con escalas de insulina rápida a los que se añadía NPH, si se mantenía un mal control. Ambas estrategias demostraron similar eficacia y seguridad en pacientes no críticos con nutrición enteral. La mitad de los pacientes en el grupo de escalas de rápida requirió adición de NPH.

Otros trabajos retrospectivos con número pequeño de pacientes evaluados han demostrado la eficacia de la inyección de pautas de insulina bolo basal (insulina glargina + ultrarápida), de mezclas de insulina bifásica 70% NPH y 30% de insulina rápida (repartida en 2 o 3 dosis) y de escalas de NPH (divididas en 4-6 dosis) en pacientes con nutrición enteral administrada de forma continua y diabetes<sup>83-85</sup>. Aunque las conclusiones son difícil-

mente generalizables (son estudios retrospectivos con pocos pacientes), parece que la pauta de insulina bifásica en tres dosis o de NPH en escalas (cuatro inyecciones diarias) podría presentar ventajas en cuanto a alcanzar mejor los objetivos terapéuticos reduciendo las hipoglucemias. El empleo de insulina glargina + lispro en pacientes con nutrición enteral en bolos también parece ser eficaz en controlar la hiperglucemia<sup>86</sup>.

El porcentaje de hipoglucemias en la mayoría de los estudios realizados con nutrición enteral e insulino-terapia oscila entre el 3 y el 5%, una cifra ligeramente superior a la de otras series en pacientes hospitalizados no críticos sin nutrición enteral<sup>87</sup>. Debe tenerse en cuenta que no es infrecuente que la nutrición enteral se suspenda inesperadamente (por complicaciones gastrointestinales, necesidad de pruebas diagnósticas, por salidas accidentales de la sonda, administración de medicación, etc.).

La ausencia de estudios prospectivos aleatorizados y con número suficiente de pacientes favorece que las guías, revisiones y consensos realicen recomendaciones no basadas en la evidencia, si no en la experiencia de los diferentes grupos<sup>9,35,82,88</sup>.

En este sentido algunos autores sugieren que la administración de dosis más bajas y más frecuentes de insulinas intermedias (tipo NPH, NPL o similar) o la insulina regular podrían reducir el riesgo de hipoglucemias y los riesgos asociados a la misma disminuyendo el número de inyecciones y de controles. Además, las insulinas intermedias podrían ser más útiles cuando se está ajustando la dosis de nutrición enteral recibida (ya que su vida media es más corta), añadiendo insulina rápida o ultrarápida según necesidad<sup>35,82,84</sup>. También podrían emplearse en pacientes con infusiones nocturnas de la NE, en una o dos dosis. Las insulinas prolongadas (tipo glargina o dos dosis de detemir) se reservarían para pacientes con requerimientos más estables o en infusión de la NE en forma de bolos combinado con ultrarápida<sup>9,35,82</sup>. No obstante, todas las opciones imaginables son posibles especialmente si se adecúa la acción teórica de las insulinas a la pauta de infusión de nutrición enteral (continua, bolos, cíclica, nocturna, etc.)<sup>35</sup>. En la tabla I se resumen las recomendaciones del grupo Garin (Grupo Andaluz de Reflexión e Investigación en Nutrición) para el tratamiento de la hiperglucemia con insulina en pacientes que reciben nutrición enteral.



**TABLA I. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN NUTRICIÓN ENTERAL**

	<b>Basal</b>	<b>Prandial</b>	<b>Pauta de ajuste</b>
<b>NE continua</b>	40% Glargina (1 vez al día) Detemir (2 veces al día) NPH, NPL (2-3 veces día) Mezcla (2-3 veces día)	60% Cada 8 horas en tres partes iguales (1ª opción: insulina <b>regular</b> ; 2ª opción: <b>ultrarápida</b> ).	En función de glucemias capilares Igual insulina que la prandial
<b>NE bolos o gravedad</b>	40% Pacientes inestables o al inicio NE → NPH, NPL o detemir  Pacientes estables o con NE a ritmo final → puede utilizarse <b>también glargina</b>	60% <b>Ultrarápida</b> (lispro, aspart, glulisina) según cantidad de hidratos de carbono infundidos	Igual insulina que la prandial (en función de glucemia capilar previa a la infusión)
<b>NE cíclica</b>	<b>Insulina de duración intermedia (NPH, NPL o detemir)</b> entre 30-60 minutos antes de infusión		Al inicio y cada 4-8 horas según glucemias capilares Regular o ultrarápida
<b>Cálculo de requerimientos totales iniciales de insulina.</b> Según tratamiento previo:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con Antidiabéticos orales: 0,3-0,5 U/kg peso ajustado/día (según IMC, tratamiento domiciliario, glucemia al ingreso, procesos intercurrentes, corticoides)</li> <li>• Con insulino terapia: Individualizar según dosis previas y situación clínica</li> </ul>			
Modificado de Oliveira et al. Recommendations of the GARIN Group for managing non-critically ill patients with diabetes and stress hyperglycaemia and artificial nutrition (2012). Nutr Hosp (in press).			

## >> TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON NPT

Previamente se ha comentado la discusión existente en la literatura acerca del tratamiento intensivo con insulino terapia en pacientes críticos. En la mayoría de estos estudios se combinaba la infusión de nutrición parenteral y/o de soluciones glucosadas, con la nutrición enteral infundiendo insulina mediante bombas de perfusión independientes de la NPT. Sin embargo, fuera de las unidades de cuidados intensivos (donde la relación profesional sanitario respecto de los pacientes es elevada) o en el contexto de ensayos clínicos, es menos frecuente la aplicación protocolos de insulino terapia intravenosa de forma separada a la infusión de la nutrición, salvo casos de muy mal control metabólico.

En el año 2006 se comunicó por un grupo de farmacéuticos hospitalarios en España que hasta el 18% de los pacientes con NPT e hiperglucemia mayor a 200 mg/dL no recibían tratamiento con

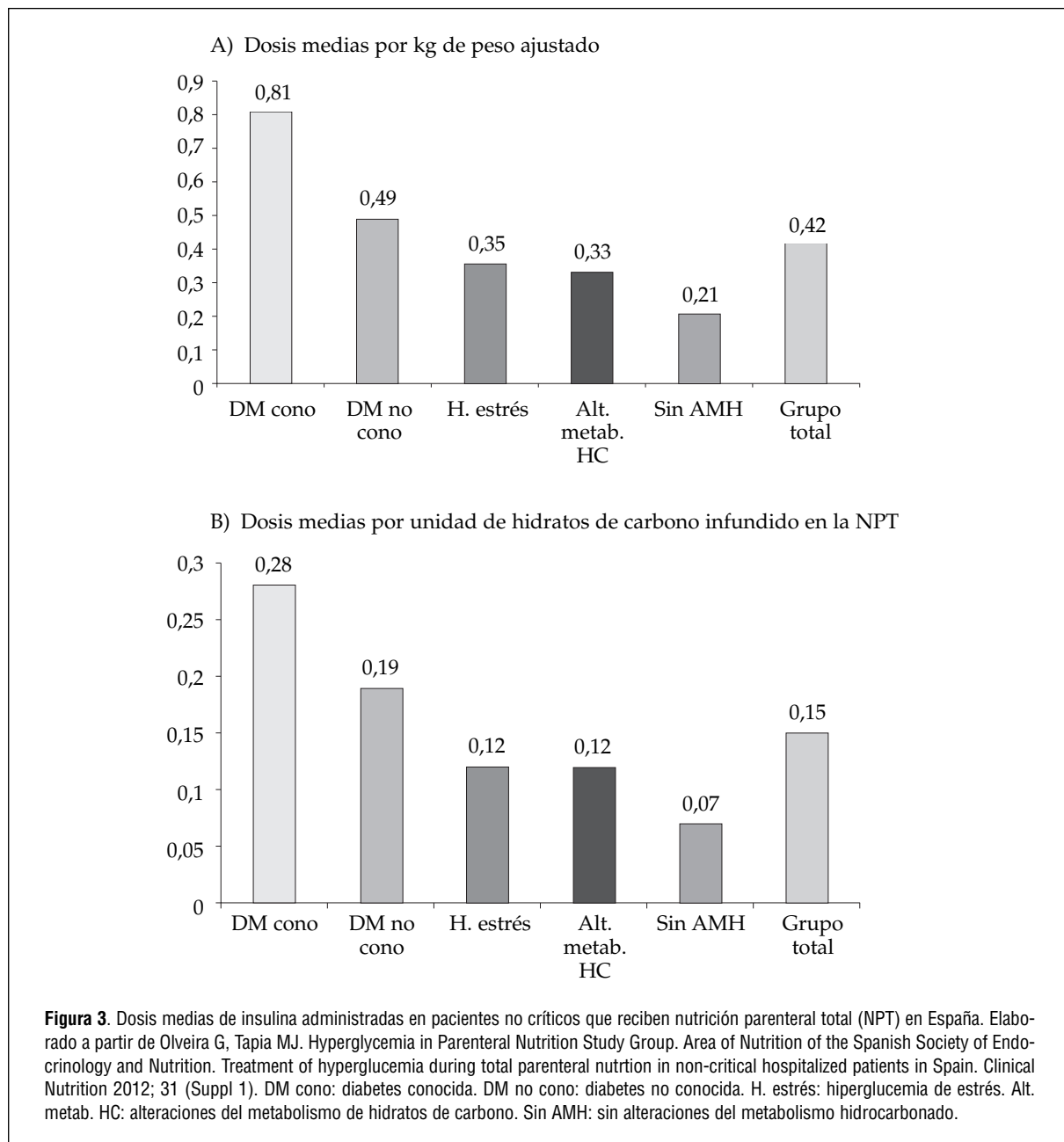
insulina y que casi el 57% sólo lo hacían mediante inyecciones subcutáneas<sup>31</sup>.

Por el contrario, más recientemente, en 605 pacientes no críticos con NPT seguidos por endocrinólogos en las Unidades de Nutrición se prescribió insulina en el 71,6% de los casos evaluados; además, recibieron insulina el 58,1% de los pacientes que no tenían ninguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. En este estudio, de todos los pacientes tratados con insulina (n= 433), se utilizó insulina intravenosa en la mitad de los casos, añadida en la bolsa de NPT (36%) de forma aislada o combinada con administración subcutánea; o bien, en perfusión intravenosa (9%). La vía subcutánea de forma aislada se empleó en el 55% casos<sup>89</sup>.

El empleo de la insulina dentro de la bolsa de NPT, con ajustes de insulina rápida subcutánea cada 6-8 horas (o ultrarápida cada 4 a 6 h), es una práctica habitual en España y en otros países que permite, en muchos casos, alcanzar un control

metabólico razonable de los pacientes<sup>30,35,82,88,90</sup>. No obstante, no existen estudios aleatorizados que hayan comparado la eficacia y efectividad de las diferentes pautas de insulino terapia en NPT<sup>90</sup>. Aunque la adsorción a las bolsas es un tema de controversia<sup>91,92</sup>, en las mezclas ternarias y con las nuevas bolsas empleadas, el porcentaje de pérdida parece ser mínimo. Para ajustar la insulino terapia, se va añadiendo a la bolsa de la mitad a dos tercios de las unidades subcutáneas administradas el día anterior. Las dosis medias empleadas en personas con diabetes conocida generalmente alcanzan los

0,7-0,8 UI/kg de peso o las 0,3 UI/ gramo de hidrato de carbono infundido<sup>30,89</sup>, no obstante un control medio por debajo de 180 mg/dl es difícil alcanzarlo en una proporción elevada de pacientes con diabetes. Por el contrario, en personas con hiperglucemia de estrés las dosis habituales suponen aproximadamente 0,3 UI por kg de peso y entre 0,1 y 0,15 UI por gramo de hidratos de carbono infundidos en la NPT y prácticamente la totalidad de los pacientes pueden alcanzar un control metabólico medio adecuado (fig. 3). Además con esta pauta el riesgo de hipoglucemia es bajo, ya que la



perfusión de insulina se suspende también al retirar la NPT.

Existen otros protocolos específicos de manejo de insulina en la NPT, recientemente propuestos, como incluir insulina regular (2/3 de la calculada) dentro de la bolsa junto con insulina NPH cada 6-8 horas (en total 1 unidad cada 5 a 20 gramos de H de C en función de la presencia previa o no de diabetes y la glucemia al inicio) y de insulina «basal» en diabéticos o con corticoides a dosis de 0,15 a 0,25 UI/kg suministrada como insulina NPH cada 6 a 8 horas. Esta pauta podría ser más eficaz que las pautas «ad hoc» en las que se añadía la insulina a demanda<sup>93</sup>.

También se han publicado resultados satisfactorios en series cortas o casos clínicos aislados con otras insulinas lentas como la glargina o NPL<sup>85,94</sup>.

Cuando no es posible controlar la hiperglucemia puede ser necesaria la infusión de insulina intravenosa separadamente a la NPT<sup>35</sup>.

Por otro lado, al igual que se comentó inicialmente, para prevenir y tratar la hiperglucemia asociada

a la NPT es fundamental realizar un cálculo adecuado de requerimientos, no administrar dosis elevadas de glucosa y contabilizar todos los aportes (no solo procedentes de la NPT, si no incluyendo los sueros)<sup>90,95-97</sup> ya que la hiperglucemia y las complicaciones se verían favorecidas por la cantidad de glucosa y calorías totales infundidas<sup>42,47,98</sup>.

En caso de diabetes tipo 1, algunos autores proponen administrar dosis bajas de insulina detemir o glargina para prevenir la cetoacidosis en caso de suspensión brusca de la NPT<sup>9</sup>.

En la tabla II se recogen las recomendaciones del grupo Garin para el tratamiento insulínico en pacientes con Nutrición parenteral.

El empleo de fórmulas de Aminoácidos en la NPT enriquecidas en glutamina podría mejorar la sensibilidad a la insulina en los enfermos graves y en dos estudios clínicos multicéntricos se ha objetivado que los enfermos que reciben NPT enriquecida con glutamina tienen menos complicaciones infecciosas y mejor tolerancia metabólica<sup>55,99-101</sup>. No obstante, en nuestra opinión, el empleo de la glu-

**TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL (GRUPO GARIN 2012)**

**Nutrición parenteral en paciente hospitalizado:**

- Añadir insulina regular dentro de las bolsas de NPT en combinación con pauta de insulina rápida subcutánea (regular, no ultrarápida) cada 6-8 horas, en función de glucemias capilares, con ajustes a partir de 140 mg/dL.
- Añadir cada día el equivalente a 2/3 de insulina de rescate subcutánea precisada el día previo.
- En casos de hiperglucemia no controlada, pueden precisarse infusiones de insulina intravenosa de manera independiente a la NPT.

**Dosis de insulina de inicio recomendada:**

- No diabetes conocida y glucemias previas > 140 mg/dL o situación clínica asociada frecuentemente con hiperglucemia (pancreatitis aguda grave, corticoides): iniciar con 1 UI/10 g glucosa dentro de NPT, o bien comenzar con 0.25 UI/ kg peso ajustado.
- Diabetes conocida sin insulino terapia: iniciar con 1 UI (bajo estrés) a 2 UI (alto estrés o corticoides) por cada 10 g glucosa en NPT.
- Diabetes conocida con insulino terapia en domicilio: iniciar con 2 UI/10 g glucosa, o bien a 0,5 UI/kg peso, o bien iniciar el 50-60% de sus requerimientos previos ambulatorios dentro de la bolsa.

En pacientes con **diabetes tipo 1**, además de insulina dentro de bolsa y pauta de ajuste, inyectar 0,05-0,1 UI/kg peso de insulina basal, vía subcutánea para prevenir cetosis en caso de suspensión de la NPT.

**Nutrición parenteral domiciliaria e infusión cíclica:** Insulina basal de media duración (detemir o NPH o NPL) previo a infusión. Añadir pauta de ajuste si precisa.

Modificado de Oliveira et al. Recommendations of the GARIN Group for managing non-critically ill patients with diabetes and stress hyperglycaemia and artificial nutrition (2012). Nutr Hosp (en prensa).

tamina debería basarse más en la indicación por el proceso primario que motiva la prescripción de la NPT que por su efecto sobre la hiperglucemia. Aunque teóricamente el empleo de soluciones lipídicas basadas en aceite de oliva o bien suple-

mentadas con ácidos grasos  $\omega$ -3 podrían ser beneficiosas para prevenir o tratar la hiperglucemia, no existen datos en la literatura como para realizar recomendaciones, debiendo emplearse en función de otros criterios clínicos<sup>90</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Federation ID. Diabetes Atlas, Third edition. 2006.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414 (6865): 782-787.
3. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011; 34 (6): 1249-1257.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55 (1): 88-93.
5. Valdes S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007; 129 (9): 352-355.
6. Oliveira-Fuster G, Olvera-Márquez P, Carral-Sanlaureano F, González-Romero S, Aguilar-Diosdado M, Soriguer-Escofet F. Excess hospitalizations, hospital days, and inpatient costs among people with diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1904-1909.
7. Carral F, Oliveira G, Salas J, García L, Sillero A, Aguilar M. Care resource utilization and direct costs incurred by people with diabetes in a Spanish hospital. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56(1): 27-34.
8. Carral F, Oliveira G, Aguilar M et al. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59 (2): 145-151.
9. Via MA, Mechanick JI. Inpatient enteral and parenteral [corrected] nutrition for patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2011; 11 (2): 99-105.
10. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32 (6): 1119-1131.
11. Carral F, Aguilar M, Oliveira G, Mangas A, Domenech I, Torres I. Increased hospital expenditures in diabetic patients hospitalized for cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications* 2003; 17 (6): 331-336.
12. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 978-982.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S11-S63.
14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373 (9677): 1798-1807.
15. Dungan K, Hall C, Schuster D, Osei K. Differential response between diabetes and stress-induced hyperglycaemia to algorithmic use of detemir and flexible mealtime aspart among stable postcardiac surgery patients requiring intravenous insulin. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (12): 1130-1135.
16. Oliveira G, García-Doncel L, Carral F, Domenech I, Arencibia T, Manzano MV. Dispensación de los productos dietoterapéuticos mediante dosis unitarias en un Hospital Universitario: efectos sobre el consumo y costes. *Nutr Hosp* 2000; 15: 58-63.
17. Oliveira G, Gonzalo M. Fórmulas de nutrición enteral para personas con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2005; 52: 516-524.
18. Marik PE, Varon J. Intensive insulin therapy in the ICU: is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation* 2007; 74(1): 191-3.
19. Marik R, Fackler M, Gabrielson E et al. DNA methylation-related vitamin D receptor insensitivity in breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2010; 10 (1): 44-53.
20. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Ramírez-Pérez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs* 2001; 10(4): 482-490.
21. Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, Peisakh A, Berner Y. Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47 (3): 383-393.
22. Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 594-596.
23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358 (2): 125-139.

24. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1283-1297.
25. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35 (10): 1738-1748.
26. De La Rosa G del C, Donado JH, Restrepo AH et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12 (5): R120.
27. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354 (5): 449-461.
28. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1359-1367.
29. Pleva M, Mirtallo JM, Steinberg SM. Hyperglycemic events in non-intensive care unit patients receiving parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24 (5): 626-634.
30. Valero MA, Alegre E, Gomis P, Moreno JM, Miguelez S, León-Sanz M. Clinical management of hyperglycaemic patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1996; 15(1): 11-15.
31. Martí-Bonmati E, Ortega-García MP, Cervera-Casino P et al. [Multicenter study on the prevalence of hyperglycemia among hospitalized patients with parenteral nutrition]. *Farm Hosp* 2006; 30(1): 12-19.
32. Tapia Guerrero MJ, Olveira, Study group of hyperglycemia in parenteral nutrition. Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Hiperglycemia and diabetes during total parenteral nutrition in non-critical hospitalised patients in Spain. *Clin Nutr* 2011; 6 (Suppl 1).
33. Corathers SD, Falciglia M. The role of hyperglycemia in acute illness: supporting evidence and its limitations. *Nutrition* 2011; 27(3): 276-281.
34. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)* 2009; 132(12): 465-475.
35. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 16-38.
36. der Voort PH, Feenstra RA, Bakker AJ, Heide L, Boerma EC, van der Horst IC. Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(2): 141-145.
37. Lin LY, Lin HC, Lee PC, Ma WY, Lin HD. Hyperglycemia correlates with outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Am J Med Sci* 2007; 333 (5): 261-265.
38. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2367-2371.
39. Sheean PM, Freels SA, Helton WS, Braunschweig CA. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (6): 656-664.
40. Kumar PR, Crotty P, Raman M. Hyperglycemia in hospitalized patients receiving parental nutrition is associated with increased morbidity and mortality: a review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011.
41. Elia M, De Silva A. Tight glucose control in intensive care units: an update with an emphasis on nutritional issues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (4): 465-470.
42. Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract* 2011; 5 (5): 450-454.
43. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2010; 33 (4): 739-41.
44. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol* 2010; 24 (7): 453-457.
45. Fuji S, Kim SW, Mori S et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; 84 (7): 814-820.
46. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37 (12): 3001-3009.
47. Olveira G, Tapia M, Ocón J, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care* 2012; in press.
48. Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F. Glucontrol, no control, or out of control? *Intensive Care Med* 2010; 36(1): 173-174; author reply 5-6.

49. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3163-3170.
50. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137(3): 544-551.
51. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (1): 49-58.
52. Oliveira G, García-Luna P, Pereira J et al. Recommendations of the GARIN Group for managing non-critically ill patients with diabetes and stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp* 2012; in press.
53. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients With Hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012.
54. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154 (4): 260-267.
55. Vaquerizo Alonso C, Grau Carmona T, Juan Díaz M. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: hyperglycemia and diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 2011; 26 (Suppl 2): 46-49.
56. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55 (6): 1577-1596.
57. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011; 37 (Suppl 3): S27-S38.
58. Oliveira G, Tapia MJ, Colomo N, Munoz A, Gonzalo M, Soriguer F. Usefulness of the daily defined dose method to estimate trends in the consumption, costs and prevalence of the use of home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2009; 28(3): 285-290.
59. Wanden-Berghe C, Puiggros JC, Calanas A et al. The Spanish Home Enteral Nutrition registry of the year 2009: from the NADYA-SENPE group. *Nutr Hosp* 2010; 25(6): 959-963.
60. Oliveira Fuster G, Mancha Doblas I, González-Romero S, Goiburu ME, Munoz Aguilar A, García Almeida JM. The quality of the care in parenteral nutrition: the benefits after the incorporation of a nutritional support team. *Nutr Hosp* 2000; 15(3): 118-122.
61. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1088-1097.
62. Oliveira G, Tapia MJ. Requerimientos nutricionales en nutrición artificial y síndrome de realimentación. En: Oliveira G, editor. Manual de Nutrición Clínica y Dietética. Madrid: Díaz de Santos; 2007: 141-154.
63. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1083-1096.
64. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington DC: Food and Nutrition Board. Washington DC: National Academy Press; 2002.
65. del Carmen Crespillo M, Oliveira G, de Adana MS et al. Metabolic effects of an enteral nutrition formula for diabetes: comparison with standard formulas in patients with type 1 diabetes. *Clin Nutr* 2003; 22 (5): 483-487.
66. Coulston AM. Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3 (1): 11-15.
67. Sanz-Paris A, Calvo L, Guallard A, Salazar I, Albero R. High-fat versus high-carbohydrate enteral formulae: effect on blood glucose, C-peptide, and ketones in patients with type 2 diabetes treated with insulin or sulfonylurea. *Nutrition* 1998; 14 (11-12): 840-5.
68. Hofman Z, van Drunen JD, de Later C, Kuipers H. The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (11): 1553-1556.
69. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28 (9): 2267-2279.
70. Mesa García MD BG, García Rodríguez CE, Olza Meneses J, Moreno-Torres R, Pérez de la Cruz A, Gil Hernández A. Respuesta glucémica y de péptidos gastrointestinales en sujetos sanos tras la ingesta de un suplementos nutricional específico para diabéticos. *Nutr Hosp* 2009; 24 (Suppl 1): 1.
71. Hofman Z, De Van Drunen J, Kuipers H. The Glycemic Index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15 (3): 412-417.
72. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr* 2003; 22 (3): 295-305.

73. Celaya S, Sanz A, Homs C et al. Experience with an enteral diet with fiber and a high fat content in ICU patients with glucose intolerance. *Nutr Hosp* 1992; 7 (4): 260-269.
74. León-Sanz M, García-Luna PP, Sanz-Paris A et al. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high monounsaturated fat vs high carbohydrate). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (1): 21-29.
75. de Luis DA, Izaola O, Aller R et al. A randomized clinical trial with two enteral diabetes-specific supplements in patients with diabetes mellitus type 2: metabolic effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (4): 261-266.
76. Craig LD, Nicholson S, SilVerstone FA, Kennedy RD. Use of a reduced-carbohydrate, modified-fat enteral formula for improving metabolic control and clinical outcomes in long-term care residents with type 2 diabetes: results of a pilot trial. *Nutrition* 1998; 14 (6): 529-534.
77. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M et al. Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 (11): 1221-1232.
78. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease-specific enteral formula: stage II of a randomized, controlled multicenter trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (1): 37-49.
79. Vaisman N, Lansink M, Rouws CH et al. Tube feeding with a diabetes-specific feed for 12 weeks improves glycaemic control in type 2 diabetes patients. *Clin Nutr* 2009; 28 (5): 549-555.
80. Ceriello A, Lansink M, Rouws CH, van Laere KM, Frost GS. Administration of a new diabetes-specific enteral formula results in an improved 24 h glucose profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84 (3): 259-266.
81. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 (6): 419-425.
82. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract* 2011; 17 (2): 249-260.
83. Hsia E, Seggelke SA, Gibbs J, Rasouli N, Draznin B. Comparison of 70/30 biphasic insulin with glargine/lispro regimen in non-critically ill diabetic patients on continuous enteral nutrition therapy. *Nutr Clin Pract* 2011; 26 (6): 714-717.
84. Cook A, Burkitt D, McDonald L, Sublett L. Evaluation of glycemic control using NPH insulin sliding scale versus insulin aspart sliding scale in continuously tube-fed patients. *Nutr Clin Pract* 2009; 24 (6): 718-722.
85. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S et al. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol* 2005; 42 (4): 182-186.
86. Grainger A, Eiden K, Kemper J, Reeds D. A pilot study to evaluate the effectiveness of glargine and multiple injections of lispro in patients with type 2 diabetes receiving tube feedings in a cardiovascular intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 2007; 22 (5): 545-552.
87. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007; 30 (9): 2181-2186.
88. Sanz Paris A, Riobo P, Álvarez D, Albero Gamboa R. Insulinización en el paciente diabético en tratamiento con nutrición enteral y parenteral. *Av Diabetol* 2006; 22 (3): 9.
89. Oliveira G, Tapia M, Study group of hyperglycemia in parenteral nutrition. Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Treatment of hyperglycemia during total parenteral nutrition in non-critical hospitalized patients in Spain. *Clin Nutr* 2012; 31 (Suppl 1).
90. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2012; 12 (1): 93-100.
91. Doglietto GB, Bellantone R, Bossola M et al. Insulin adsorption to three-liter ethylen vinyl acetate bags during 24-hour infusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13 (5): 539-541.
92. Seifi A, Mowla A, Vaziri MM, Talei AR, Namazy MR. Insulin adsorbance to polyvinylchloride (PVC) surfaces of fluid container and infusion-set. *Middle East J Anesthesiol* 2004; 17(5): 975-81.
93. Jakoby MGt, Nannapaneni N. An Insulin Protocol for Management of Hyperglycemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition Is Superior to Ad Hoc Management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011.
94. Fatati G, Mirri E, Papi M, Coaccioli S. Use of neutral protamine lispro (NPL) insulin in a patient affected by acute pancreatitis under parenteral nutrition. *Clin Ter* 2011; 162(3): 231-4.
95. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 387-400.
96. Ziegler TR. Nutrition support in critical illness-bridging the evidence gap. *N Engl J Med* 2011; 365 (6): 562-564.

97. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (3): 277-316.
98. Dissanaïke S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care* 2007; 11 (5): R114.
99. Grau T, Bonet A, Minambres E et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39(6): 1263-1268.
100. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 598-604.
101. Bakalar B, Duska F, Pacht J et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 381-386.