

[r e v i s i ó n]

Alergia alimentaria. Generalidades

E. Alonso Lebrero

Médico Adjunto de la Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Palabras clave

alérgeno alimentario, hipersensibilidad a alimentos, alergia alimentaria mediada por IgE, inducción de tolerancia a alimentos

>> RESUMEN

Se conoce como alergia alimentaria al conjunto de reacciones adversas en las que existe una patogenia inmunitaria comprobada y que son provocadas por la ingestión, el contacto o la inhalación de determinados alimentos.

Estas reacciones se producen solamente en algunos individuos, no se relacionan con ningún efecto fisiológico o fisiopatológico propios del alimento y pueden suscitarse con cantidades variables, incluso mínimas del alimento/alérgeno.

Las alergias alimentarias mediadas por IgE se manifiestan tras exposición al alérgeno alimentario, habitualmente por ingestión, en un individuo que se encuentra previamente asintomático salvo otra comorbilidad y que continúa estándolo una vez que se resuelve el episodio. Estos alimentos son bien tolerados por los no alérgicos e incluso son considerados alimentos saludables y convenientes para una buena alimentación.

La presentación clínica de la alergia alimentaria es variable y no está vinculada con un órgano determinado cursando, en cuanto a sus manifestaciones agudas, en forma de cuadros limitados en el tiempo y con una gravedad que oscila desde un leve prurito oral a un cuadro anafiláctico potencialmente mortal.

Los síntomas se repiten de nuevo con cada nueva exposición al alimento aunque la clínica puede ser diferente, aun para el mismo individuo, en cuanto al órgano afectado, a la gravedad de los síntomas o a la cantidad necesaria para provocarlos (dosis umbral).

La alergia a alimentos afecta a un número importante de niños y adultos, con cifras que oscilan ampliamente entre el 2 y el 10% de la población, y que pueden sufrir toda la gama de síntomas que caracterizan la clínica alérgica. Existen evidencias de que su prevalencia, al igual que para otras enfermedades alérgicas, está aumentando en las últimas décadas. El único tratamiento recomendado indiscutiblemente es la dieta estricta de evitación del alimento o alimentos implicados.

La frecuencia de síntomas compatibles con alergia alimentaria percibida por la población es mucho más alta que la demostrada mediante estudios alérgicos completos que incluyan prueba de provocación lo que aumenta en la práctica las dimensiones del problema y convierte en imprescindible la necesidad de realizar diagnósticos precisos para evitar dietas innecesarias.

La historia natural de la enfermedad en la infancia es favorable. La evolución apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia en el medio- largo plazo con desaparición de la clínica para los alimentos más prevalentes en los primeros años de vida. El pronóstico del tiempo de evolución es diferente según cada alimento. La historia natural de la alergia a alimentos en población adulta es mal conocida.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 109-124

Key words

Dietary allergen, hypersensitivity to foods, IgE-mediated food allergy, food tolerance induction

>> ABSTRACT

Food allergy is known as the set of allergic reactions in which there is a demonstrated immune pathogenesis and caused by the ingestion, contact, or inhalation of specific foods.

These reactions only occur in some individuals, there are not related with any physiologic or pathophysiologic effect of the food, and may be elicited with variable amounts, even minimal, of the food/allergen.

IgE-mediated food allergies manifest themselves after exposure to the dietary allergen, usually by ingestion, in an individual previously asymptomatic, except for other comorbidities, and who will remain asymptomatic once the reaction has subsided. These foods are well tolerated by non-allergic people and they are even considered healthy and convenient for a good nutrition.

The clinical presentation of food allergy is variable and is not linked to a specific organ, acutely presenting as time-limited episodes, which severity may vary from mild oral itching to a potentially fatal anaphylactic reaction.

The symptoms newly occur with each exposure to the food, although the clinical presentation may be different regarding the organ affected, the symptoms severity, or the amount needed to provoke them (threshold dose) even within the same individual.

Food allergy affects a considerable number of children and adults, the figures ranging 2%-10% of the population, who may suffer all the constellation of symptoms that characterize the allergic clinical picture. There are evidences showing that its prevalence, similarly to other allergic diseases, is increasing in the last decades. The only indisputably accepted treatment is a stringent food avoidance diet of the implicated foods.

The frequency of symptoms compatible with a food allergy perceived by the population is much higher than that shown by complete allergy work-ups including the food challenge test, which virtually increases the dimension of the problem and makes unavoidable the need for accurate diagnoses in order to avoid unnecessary diets.

The natural history of the disease during childhood is favorable. The progression points towards the occurrence of natural tolerance in the intermediate and long terms, with the disappearance of the clinical symptoms for the most prevalent foods within the first years of life. The prognosis regarding the progression time varies from one food to another. The natural history of food allergy in the adult population is not so well known.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 109-124

Correspondencia

E. Alonso Lebrero. Médico Adjunto de la Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.
E-mail: ealonsole@wanadoo.es / ealonso.hgugm@salud.madrid.org

>> ALERGIA A ALIMENTOS

La alergia a alimentos es una enfermedad que cursa en forma de manifestaciones agudas de gravedad variable, con características clínicas que permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras reacciones adversas causadas por alimentos.

Estos episodios tienen un curso autolimitado en el tiempo y son provocadas por la ingestión o el contacto al que el paciente está sensibilizado.

Este cuadro se repite con cada nueva ingestión del alimento y el paciente permanece asintomático si lo evita.

El interés sobre la alergia a alimentos ha ido incrementándose en las últimas décadas, con profusión de noticias, artículos y libros, de carácter técnico o de difusión general. Esta información resulta en ocasiones muy confusa incluyéndose en el mismo grupo cualquier tipo de reacción adversa a alimentos independientemente de su mecanismo patogénico y por lo tanto de su pronóstico y tratamiento. Esta indefinición se extiende a la comunidad científica que ha modificado recientemente la terminología pero coexisten todavía en la literatura términos semejantes para designar procesos diferentes.

>> CLASIFICACIONES DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) en su documento de posición¹, y siguiendo esta línea, el Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia (CRAA)² clasifican las reacciones adversas a alimentos según su mecanismo etiopatogénico (fig. 1) en reacciones tóxicas y no tóxicas:

Las reacciones *tóxicas* pueden ocurrir en cualquier individuo que ingiera suficiente cantidad de un determinado alimento que contenga natural o artificialmente (por contaminación o a través de su procesamiento) sustancias capaces de producir patología en todos los individuos expuestos como son agentes infecciosos, toxinas etc. Las reacciones tóxicas, bien conocidas por todos los clínicos, no se abordan en esta revisión pero deben tenerse en cuenta al realizar diagnósticos diferenciales.

Las reacciones *no tóxicas* se subdividen a su vez en no mediadas por mecanismo inmunológico conocidas clásicamente como intolerancia a alimentos y mediadas por mecanismo inmunológico o alergia a alimentos. Las reacciones no mediadas por mecanismo inmunológico se subdividían en enzimáticas, farmacológicas y reacciones mal definidas.

Entre las enzimáticas, la más común es la reacción de intolerancia a leche por déficit de lactasa que afectan a gran parte de la población mundial. Las farmacológicas son reacciones exageradas a sustancias, como pueden ser el caso de

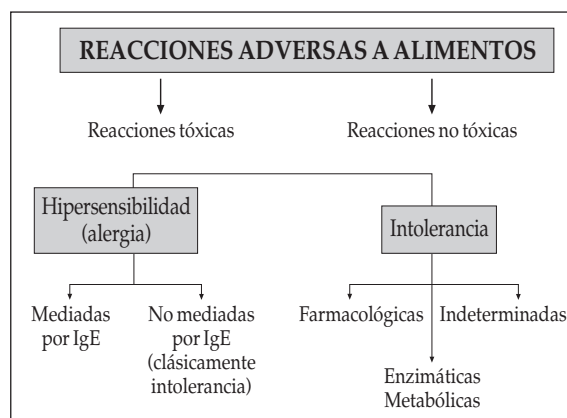


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas causadas por alimentos¹.

aminas vasoactivas, que están normalmente presentes en los alimentos (histamina, tiramina, metilxantinas). Las reacciones mal definidas son reacciones adversas comprobadas en las que no se ha podido identificar el tipo de desencadenante.

En las reacciones inmunológicas o alergia a alimentos se distinguen dos grupos. Los cuadros mediados por IgE son los más comunes y mejor conocidos y corresponden a una respuesta clásica de interacción del alérgeno (alimento) con la IgE específica y la consiguiente liberación de mediadores por mastocitos y basófilos con expresión clínica variable.

En otro grupo se encuentran enfermedades como la enfermedad celiaca, la colitis hemorrágica, las enteropatías inducidas por proteínas, las esofagitis y gastritis eosinofílicas, en las que se reconoce la implicación inmunológica pero con mecanismos todavía no bien determinados. Algunos de estos cuadros se englobaban anteriormente en un "cajón de sastre" como intolerancia y como tal pueden encontrarse todavía en la literatura aunque esta terminología va siendo desplazada.

Aunque esta clasificación ha continuado utilizándose, en el 2001 la EAACI³ y en 2004 la World Allergy Organization WAO⁴ redefinen la nomenclatura de las enfermedades alérgicas (fig. 2).

En el caso de los alimentos denominan *Hipersensibilidad* como a una reacción adversa que causa síntomas reproducibles objetivamente tras exposición a ese alimento, a dosis bien tolerada por sujetos normales. Si se demuestra o existe evi-

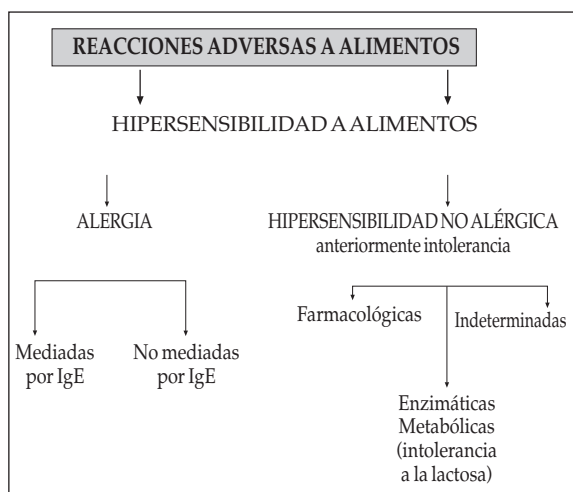


Figura 2. Clasificación de las reacciones adversas causadas por alimentos^{3,4}.

dencia de mecanismo inmunológico de cualquier tipo se denominará *Alergia* y en caso contrario pasa a denominarse *Hipersensibilidad no Alérgica* que se corresponde con algunos de los cuadros referidos anteriormente en la literatura como intolerancia.

Siguiendo estos criterios de manera estricta lo que llamamos *alergia alimentaria* comprendería tanto los cuadros mediados por IgE con clínica atópica como los mediados por otros mecanismos inmunológicos distintos y con clínica predominantemente digestiva que se denominarán *Alergia no mediada por IgE*.

En esta revisión se abordarán únicamente las reacciones adversas a alimentos desencadenadas por alimentos que actúan como alérgenos y en los que pueda evidenciarse un mecanismo mediado por IgE.

>>PREVALENCIA

La prevalencia de la alergia a alimentos es mal conocida por varios motivos:

- La falta de rigor en los criterios de clasificación de reacciones adversas.
- la existencia de estudios epidemiológicos que no deslindan entre intolerancia y alergia.
- los diferentes criterios diagnósticos empleados.

d) la evolución frecuente en la infancia hacia la tolerancia para muchos alimentos que hace variar la prevalencia en función de la edad.

e) la influencia de los distintos hábitos alimenticios según países.

Dentro del primer año de vida y referido sólo a alergia a proteínas de leche de vaca encontramos cifras que oscilan entre el 1,8 y el 7%^{5,6,7}. La prevalencia estimada por la propia población es muy superior a la real, lo que lleva a dietas restrictivas innecesarias^{8,9}.

Por todo ello resulta evidente la necesidad de realizar diagnósticos precisos, con técnicas rigurosas y actualizados periódicamente, con derivación al alergólogo de todos los casos con sospecha de alergia alimentaria.

Existe la impresión de que la prevalencia de alergia a alimentos está aumentando respecto a décadas anteriores y recientes estudios epidemiológicos apuntan a favor de esta tendencia¹⁰.

>>ALIMENTOS COMO ALERGENOS

Los alérgenos alimentarios son proteínas.

Los alimentos pueden contener uno o varios alérgenos además de material no alérgico. La forma habitual en que causan patología es lógicamente por ingestión pero pueden actuar también por contacto o por inhalación del alimento o de sus vapores de cocción.

Los alérgenos alimentarios pueden ser termo-sensibles y los alimentos pueden tolerarse si son cocinados o ser termoestables o conservar su alergenidad y no tolerarse procesados o incluso aumentar con ello su capacidad alérgica. Pueden ser resistentes a la digestión y causar síntomas a cualquier nivel o no serlo y solo causar síntomas en la mucosa oral.

En ocasiones los alérgenos más potentes están situados solo en parte del alimento, ej. en la piel de algunas frutas o en la clara del huevo y puede existir tolerancia a otra parte del producto.

Diferentes alérgenos alimentarios pueden compartir epítomos con o sin consecuencias clínicas constituyendo las denominadas reacciones cru-

zadas¹¹. Esto puede ocurrir entre alimentos con relación taxonómica (las distintas legumbres entre sí o entre diferentes tipos de pescados), entre alimentos sin relación aparente (zanahorias y judías verdes) y frecuentemente entre alimentos y otros alérgenos inhalantes (entre pólenes y frutas, látex y frutas, o entre ácaros y mariscos).

La trascendencia clínica de estas reacciones cruzadas solo puede valorarse a través del estudio alérgico completo. Nunca deben excluirse “a priori” alimentos por posibles reacciones cruzadas si no se comprueba clínicamente.

Los alimentos que provocan con mayor frecuencia sensibilización alérgica son los que se consumen con frecuencia y dentro de estos dependen del contenido proteico y de otras características propias del alimento. Así, las carnes a pesar de ser muy ricas en proteínas provocan muy rara vez síntomas alérgicos y además éstos suelen remitir rápidamente en el tiempo y sin embargo algunas frutas frescas muy frecuentemente consumidas en nuestro país, como el melocotón, son pobres en proteínas totales pero comportan como alérgenos poderosos.

El patrón de aparición de la sensibilización a alimentos sigue las pautas de introducción de alimentos de cada población. En menores de 5 años en nuestro medio¹² la prevalencia es máxima para leche y huevo (44% de las consultas por alergia a alimentos), seguido de pescado (14%), fruta fresca (10%), frutos secos (7%), y legumbres (7%) con un espectro claramente diferenciado respecto a población de mayor edad y adulta donde predomina la alergia a fruta fresca y frutos secos (37-36%) seguido de pescado y mariscos (12%) y con menor frecuencia huevo y legumbres (10-6%).

Nuestras costumbres alimentarias están variando y actualmente son frecuentes alergias a alimentos antes ausentes y desconocidos en nuestra dieta como el kiwi y otras frutas tropicales, frutos secos como el anacardo o de semillas como el sésamo. Se especula también con que la utilización actual de especies seleccionadas, incluso dentro de la gama de nuestros alimentos tradicionales como son el tomate, el melón, la lechuga, con variantes industrialmente más cómodas, más resistentes a parasitación y putrefacción resulten más alergénicas que las variedades clásicas. La trascendencia (riesgos o ventajas potenciales) de la utilización en alimen-

tación humana de alimentos modificados genéticamente, los llamados transgénicos, bien directamente o a través de su uso en pienso para animales de consumo habitual, no está bien establecida.

>>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de alergia a alimentos comprende tres etapas²:

1. Historia clínica que orientará que pruebas deben realizarse y permite establecer un Diagnóstico de Presunción.
2. Identificación de IgE específica para el o los alimentos sospechosos por pruebas cutáneas o pruebas de laboratorio.
3. Prueba de Exposición controlada o de Provocación/ Tolerancia, (excepto en caso de clínica inequívoca reciente) para demostrar si este alimento es el responsable de la clínica del paciente.

1. Historia clínica

El diagnóstico de alergia a alimentos no puede establecerse sin una historia clínica previa. Cualquier exploración complementaria, pruebas cutáneas, IgE específica, etc. carece de valor si se considera aisladamente. Existe una aparente dificultad ya que no existe una sintomatología que sea patognomónica de alergia a alimentos y el paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas. Sin embargo a través de los datos de una anamnesis cuidadosa si puede afirmarse o descartarse una etiología alérgica.

Manifestaciones clínicas

Síntomas cutáneos

Urticaria aguda (UA) y Angioedema (AE). Ambos cuadros constituyen la sintomatología más común provocada por alergia a alimentos^{13,14}. La UA puede ser provocada no solo por la ingestión, sino por el contacto directo o indirecto con el alimento que es frecuente en la infancia a través de las manos, útiles de mesa y cocina, besos, juegos etc.

Sin embargo, si consideramos globalmente la urticaria, los alimentos juegan un papel causal muy limitado en su etiología correspondiendo en la infancia la mayoría de las urticarias a procesos infecciosos.

Síndrome oral: La aparición de prurito orofaríngeo, acompañado o no de lesiones peribucales, (SAO, síndrome de alergia oral), es uno de los síntomas más habitualmente referidos para algunos alimentos¹⁵ como frutas frescas (melocotón, tomate) aunque puede ser provocado por cualquier alimento. Puede aparecer como síntoma leve aislado o seguirse de un cuadro de mayor gravedad. Algunos pacientes refieren también prurito faríngeo y prurito intenso de oído.

En niños pequeños que no saben expresar el malestar, el prurito ótico con frotamiento exterior de conducto auricular (dedo en el oído) y el rascado de lengua o la extracción del alimento con la mano son signos típicos de reacción alérgica inicial que se observan con frecuencia como signos precoces precediendo a otras manifestaciones clínicas.

Dermatitis atópica (DA). En los primeros años de vida algunos alimentos, sobre todo leche y huevo, pueden jugar un papel en la aparición o exacerbación de la DA¹⁶. En algunas series hasta el 40% de los pacientes con dermatitis atópica presentan alergia a alimentos¹⁷. Los pacientes con dermatitis atópica con niveles altos de IgE total pueden presentar pruebas cutáneas e IgE sérica específica positiva para múltiples alimentos. La trascendencia clínica de esta sensibilización debe ser comprobada mediante provocación controlada.

Síntomas digestivos

La sintomatología digestiva en forma de vómitos y/o diarrea puede manifestarse en forma aislada, aunque es más frecuente encontrarla asociada a otros síntomas. En niños pequeños puede existir un rechazo marcado a la ingestión de determinados alimentos. Se han asociado alergia a alimentos y reflujo gastroesofágico¹⁸. Ni los vómitos ni la diarrea tienen características clínicas especiales que permitan diferenciarlos de los desencadenados por otras causas salvo la sistemática repetición de los síntomas tras la ingestión del alimento y su ausencia al evitarlo. En los intervalos el paciente se encuentra asintomático.

Síntomas respiratorios

La rinitis aguda con hidrorrea, acompañada o no de conjuntivitis, raramente referido espontáneamente por los pacientes, se observa con frecuencia en provocaciones controladas¹⁹.

La dificultad respiratoria por edema de glotis, asma, o ambos, son excepcionales como presentación aislada y suelen asociarse a afectación grave multisistémica. Los alimentos también pueden producir síntomas respiratorios por inhalación de proteínas volátiles, vapores de cocción de alimentos o pulverización en ámbito doméstico (cocinas o exposición en lugares cerrados). Esta clínica implica sensibilización marcada para ese alimento.

Existen cada vez más frecuentemente casos de rinitis y asma ocupacional²⁰ provocados por alergia a alimentos.

Anafilaxia: La afectación multisistémica, con la implicación de al menos dos órganos y un cuadro de gravedad variable, o según la nueva terminología⁴ “cuadro severo con afectación vital” no es rara en la alergia a alimentos^{21,22}. Se estima que los alimentos son la causa de al menos 1/3 de los cuadros de shock anafiláctico²³, aunque se acepta que estas cifras están infravaloradas, ya que el cuadro puede ser desencadenado por alimentos ocultos o no seguirse de estudio diagnóstico.

Anamnesis

Referente al cuadro clínico

Síntomas: Descripción de la sintomatología que debe ser compatible con la clínica alérgica habitual anteriormente descrita.

Tiempo de aparición: La relación inmediata o en tiempo menor de una hora entre la ingesta del alimento y la sintomatología es sugestiva de alergia.

Gravedad: Se valorará a través de la afectación del estado general, de la duración de los síntomas y de la necesidad de tratamiento.

Frecuencia: En ocasiones el primer episodio no se atribuye a alergia y solamente la repetición de sín-

tomas ayuda a identificar el alimento desencadenante.

Tiempo transcurrido desde el último episodio: En la infancia es habitual la evolución a la tolerancia²⁴ y según el tiempo transcurrido desde el último episodio se valorará la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico mediante prueba de provocación/tolerancia controlada².

Referente al alimento

Identificación: El alimento puede ser directamente señalado por el paciente o sus familiares o ser necesario un interrogatorio dirigido hacia alimentos sospechosos. En algunos casos puede ser útil un diario dietético. En el niño pequeño la introducción pautada cronológicamente de los alimentos facilita su identificación.

Cantidad ingerida: En individuos muy sensibles son suficientes cantidades mínimas del alimento para suscitar síntomas pero lo habitual es que se necesite alcanzar una determinada dosis umbral diferente para cada paciente e incluso puede variar aumentando o disminuyendo con el tiempo.

Tolerancia previa y/ o posterior: La tolerancia posterior al episodio motivo de consulta descarta alergia actual. La tolerancia previa es casi habitual, aunque puede iniciarse la sintomatología con el primer contacto aparente.

Presentación del alimento: Es necesario conocer si el alimento se ingirió crudo o elaborado, completo o sólo parte de él ej.: la fruta pelada puede ser bien tolerada y sin embargo el zumo que contiene extracto de piel puede suscitar clínica. Debe investigarse si el contacto directo o indirecto o la inhalación del alimento suscitan síntomas.

Alimentos ocultos y contaminantes: En algunos casos el alérgeno responsable de los síntomas no es el alimento principal sino otros alimentos añadidos, conocidos o no, o sustancias derivadas de éstos, así alimentos empleados como aditivos por sus propiedades organolépticas como emulgentes (caseinatos), o parásitos como el anisakis, alergenos no alimentarios como ácaros parasitando harinas o embutidos, y potencialmente alimentos modificados genéticamente.

Reacciones cruzadas: La existencia de clínica anterior o posterior frente a otros alimentos relacionados taxonómicamente es frecuente pero no siempre está presente. Si un paciente ha presentado clínica con un determinado alimento, el resto de los alimentos de ese grupo a los que no se haya comprobado tolerancia posterior deberá ser estudiado pero no excluido sistemáticamente.

Las reacciones cruzadas entre alergenos no alimentarios y alimentos con reacción cruzada conocida pueden asimismo valorarse, ej. látex-frutas, pólenes-frutos secos o frescos, o mariscos-artrópodos pero siempre teniendo como base la clínica actual del paciente.

Referente al paciente

Edad actual y edad de comienzo de la sintomatología: En la infancia es frecuente que se establezca la tolerancia al alimento pero a partir de la adolescencia es más rara. La historia natural de la alergia a alimentos en la edad adulta es mal conocida¹³.

Circunstancias acompañantes: Interesa conocer el estado de salud previo, tratamiento farmacológico anterior, la posible asociación del cuadro con ejercicio físico (anafilaxia por alimentos y ejercicio).

Antecedentes familiares y personales de atopía.

Exploración física

Se valorarán rasgos atópicos como dermatitis atópica, dartros volante, hiperqueratosis folicular o surco nasal. Debe siempre explorarse el dermografismo, en tanto puede simular urticaria o hipervalorar las pruebas cutáneas.

En la infancia se debe tener en cuenta el estado nutricional, sobre todo en pacientes con alergia a varios grupos de alimentos, por el riesgo de seguir dietas deficitarias.

2. Identificación de IgE específica para el alimentos sospechoso

Mediante pruebas cutáneas

Prick: Para su realización se siguen las normas aceptadas internacionalmente²⁵ depositando una

gota del extracto alergénico sobre la piel del paciente y puncionando a continuación con una lanceta sin provocar sangrado. La lectura se efectúa a los 15 m. y se considera positiva una prueba con un diámetro de pápula superior al control negativo al menos en 3 mm. La realización de pruebas cutáneas no tiene ninguna limitación por edad y se practican sin problemas desde las primeras semanas de vida hasta la ancianidad.

La prueba cutánea en prick es el método de elección para demostrar una sensibilización mediada por IgE²⁶. El valor predictivo positivo (VPP) de un prick realizado con extractos bien caracterizados es variable según el alimento y su valor predictivo negativo (VPN) muy alto. Es decir, una prueba negativa en prick con el alérgeno adecuado es un buen método para descartar sensibilización alérgica a un determinado alimento y sin embargo una prueba positiva debe interpretarse según la historia clínica y puede necesitar complementarse con una provocación oral². Excepcionalmente, un prick positivo con un alimento que ingerido aisladamente ha dado lugar a una reacción anafiláctica grave reciente puede considerarse diagnóstico.

Prick-prick. Esta técnica es una variante del prick con extractos comerciales y se realiza con el alimento propiamente dicho en lugar de con un extracto elaborado. Se punciona con la lanceta el alimento y continuación la piel del paciente. Resulta útil sobre todo en alimentos que contienen antígenos lábiles¹⁷ como son las frutas frescas y cuando no se dispone de un buen extracto estandarizado.

Pruebas intradérmicas. La prueba cutánea intradérmica no ofrece ventajas sobre la prueba en prick. Es poco específica y tiene el riesgo de producir reacciones sistémicas en pacientes muy sensibilizados.

En conjunto, las pruebas cutáneas resultan muy útiles por la amplia variedad de alérgenos disponibles (total si consideramos prick-prick), bajo precio y disponibilidad inmediata de resultados.

Mediante estudios “in vitro”

IgE total: La determinación de IgE total informa sobre la constitución atópica pero no aporta datos concretos en alergia a alimentos.

IgE sérica específica: existen diversas técnicas para su determinación que poseen buena correlación y similar eficacia. La determinación de IgE sérica específica tiene una sensibilidad similar o inferior al prick. Al igual que con el prick el valor predictivo negativo (VPN) es alto pero no ocurre así con la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP)²⁷. En cualquier caso, también aquí los resultados varían dependiendo de cada alimento. El punto de corte, expresado numéricamente en clases, para detectar alergia sintomática es diferente con cada alimento y es preciso establecerlo para cada población (edad, país, alimento, patología) dependiendo de la prevalencia del problema.

La IgE específica como alternativa a pruebas cutáneas está indicada cuando existe afectación cutánea que impida la realización correcta de éstas, cuando el paciente no puede suspender la medicación antihistamínica o existe riesgo de desencadenar una reacción anafiláctica. Entre sus ventajas están las de permitir múltiples estudios con una sola extracción. Por otra parte, resulta más costosa que las pruebas cutáneas, los resultados no son inmediatos y necesita tecnología específica.

3. Exposición controlada. Prueba de provocación/tolerancia

El diagnóstico de alergia alimentaria basado únicamente en la historia clínica y las pruebas cutáneas y/o IgE específica solo se acepta en el caso de reacciones anafilácticas. Aun en estos casos, si el episodio ha ocurrido en la primera infancia, y ha transcurrido algún tiempo, debe realizarse una provocación controlada para confirmar o descartar el diagnóstico.

La prueba de provocación tolerancia no está indicada si ha existido clínica reciente con ese alimento y debe realizarse siempre en paciente estable y asintomático.

La clínica inicial no tiene valor pronóstico respecto a la evolución posterior²⁸. Esto es especialmente importante en el caso de alimentos básicos o muy comunes en nuestra alimentación y por lo tanto difíciles de evitar que deben reevaluarse periódicamente en la infancia.

La provocación (o exposición controlada) es el único test que permite diagnosticar con certeza

una reacción adversa a alimentos. En la actualidad no se dispone de métodos definitivos que permitan obviarla en el seguimiento evolutivo y solamente una clínica reciente la hace superflua e incluso contraindicada. Debe realizarse siempre por personal sanitario entrenado en el reconocimiento precoz de los síntomas y en su tratamiento. El paciente o sus representantes legales deben estar exhaustivamente informados de la naturaleza del procedimiento y manifestar su aceptación de preferencia por escrito (consentimiento informado).

Modalidades de provocación

Provocación oral: Es la habitual en alergia a alimentos. Las cantidades a administrar y su secuencia se valorarán según criterios del estudio alérgico. Para confirmarse tolerancia se debe alcanzar la cantidad de alimento habitual para la edad del paciente.

Provocación oral abierta: En la práctica clínica diaria la utilidad de la provocación abierta es incuestionable. Es de elección cuando el contacto del alimento con la mucosa oral es indispensable (SAO).

Provocación oral simple ciego controlada con placebo: El alimento se enmascara para modificar consis-

tencia, olor y sabor. Resulta útil en la práctica diaria si se temen reacciones subjetivas y requiere menos infraestructura que la provocación oral doble ciego con placebo.

Provocación oral doble ciego controlada con placebo: Es la técnica indicada para realizar trabajos de investigación. Su negatividad debe ser confirmada mediante una provocación abierta. A pesar de sus inconvenientes es la prueba definitiva²⁹ en reacciones subjetivas, en pacientes con condicionamientos psicológicos y en provocaciones abiertas dudosas.

Consideraciones especiales: En los pacientes que presenten síntomas desencadenados por exposición a alérgenos volátiles o por manipulación de los alimentos la provocación se realizará mediante provocación inhalativa o reproduciendo la situación de exposición.

En los casos de historia sugestiva de anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de alimentos la provocación oral debe seguirse de la realización de un ejercicio similar al que provocó la reacción. El Comité de Reacciones Adversas a Alimentos (C.R.A.A.)² de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica ha elaborado dos algoritmos diagnósticos para síntomas agudos y síntomas crónicos que recogen la sistemática anteriormente expuesta (figs. 3 y 4).

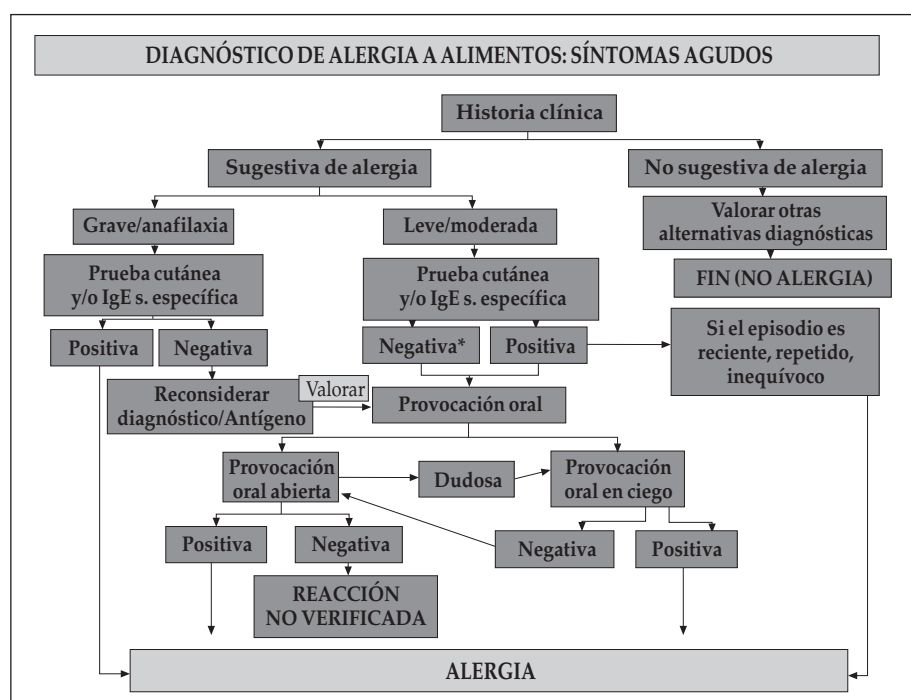


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de alergia a alimentos: síntomas agudos según esquema del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica².

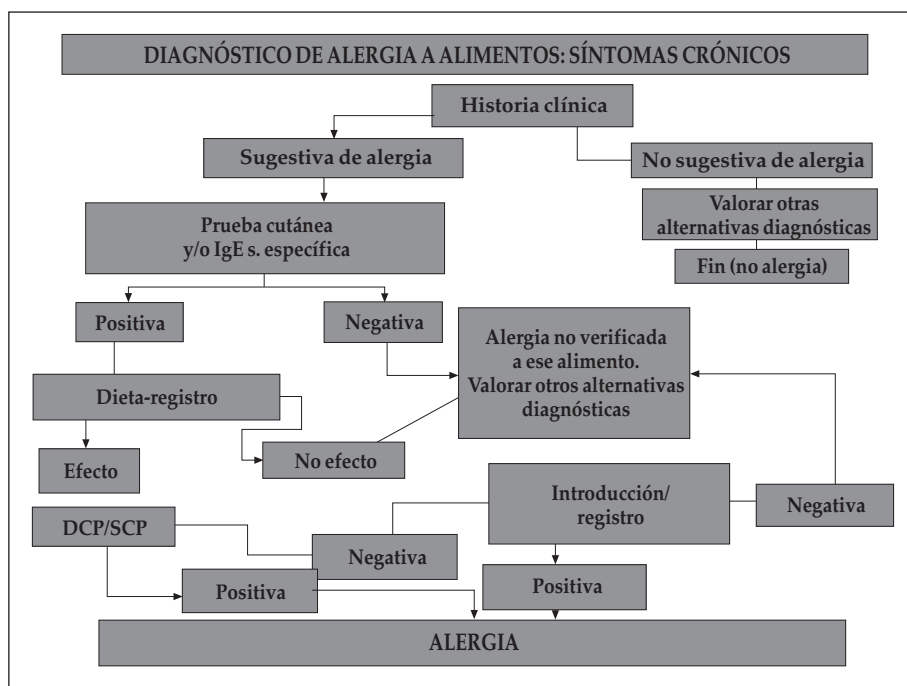


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de alergia a alimentos: síntomas crónicos según esquema del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica².

>> HISTORIA NATURAL DE ALERGIA A ALIMENTOS. PRONÓSTICO

La prevalencia de alergia a alimentos es mayor en la infancia que en la edad adulta. La mayoría de los niños adquieren tolerancia en poco tiempo. Esto no ocurre de la misma manera para todos los alimentos.

La alergia a proteínas de leche de vaca, que debuta en los primeros meses de vida, suele resolverse en un 60% de los casos en el primer año, a los dos años en el 75% y a los tres -cuatro años hasta en el 85-90%^{30,31}. Hasta un 50% de los niños con alergia a leche presentan también sensibilización a huevo²⁸ con clínica comprobada. La evolución a medio y largo plazo de ambas sensibilizaciones es independiente.

Para la alergia a huevo, que se inicia a partir de su introducción en la dieta alrededor del año de vida, se estima que a los 24-30 meses del episodio inicial se ha establecido tolerancia en el 50% de los pacientes y llegan a tolerar el 75% del total a los 6 años.

Para pescados, legumbres, frutos secos y mariscos el periodo puede ser más prolongado o incluso para algunos alimentos no alcanzarse nunca la tolerancia.

La asociación o sucesión en el tiempo de sensibilización a distintos alimentos es frecuente.

Un comienzo tardío, en edad, de los síntomas tiene peor pronóstico evolutivo para la tolerancia. A partir de la adolescencia es excepcional la evolución a tolerancia y los pacientes que sufren alergia alimentos que tienen habitualmente buena evolución y que siguen siendo alérgicos suelen padecer sensibilización muy marcada con clínica que puede ser provocada por cantidades mínimas de alimentos.

>> TRATAMIENTO

Dieta

En la actualidad el único tratamiento recomendado indiscutiblemente es la dieta estricta de evitación del alimento o alimentos implicados lo que evita las manifestaciones clínicas.

Esta actitud, debe reevaluarse periódicamente, teniendo en cuenta la aparición de síntomas tras ingestiones o contactos accidentales, las pruebas cutáneas y los valores de IgE sérica. La negatividad de las pruebas cutáneas o los descensos evidentes de los valores de IgE apoyan la evolución a tolerancia, pero su no variación no la descarta.

No se ha comprobado que la realización de una dieta estricta mejore la evolución de la alergia y la presencia de clínica provocada por ingestión accidental no empeora el pronóstico sino es solamente prueba de la persistencia de la alergia.

En el caso de alergia a proteínas de leche de vaca se dispone de formulas alternativas para sustituir éstas. Estos productos son hidrolizados extensos de proteínas que han perdido su capacidad alérgica o fórmulas de proteínas de soja y en los raros casos de mala tolerancia a estos productos se están disponibles formulas elementales compuestas a base de aminoácidos de síntesis. Todos ellos proporcionan los aportes nutritivos necesarios para la alimentación del lactante. Existen en el mercado productos con hidrólisis parcial, llamadas también hipoalérgicas o HA que no están indicadas en el tratamiento de los pacientes con alergia comprobada ya que conservan actividad antigénica residual. En niños pequeños no deben utilizarse los batidos comerciales de soja o almendra que tienen escaso valor nutricional. En pacientes de mayor edad la leche no tiene la misma importancia nutricional si bien deben cuidarse los aportes de calcio provenientes de otras fuentes.

Dentro de lo que se considera una dieta estricta debe minimizarse el número de alimentos excluidos ya que la existencia de reactividad cruzada inmunológica no implica necesariamente reactividad clínica. Los pacientes con alergia a legumbres toleran casi siempre las judías, los alérgicos a pescados suelen tolerar los del género escombriforme (atún, emperador) sobre todo en conserva, y solo en ocasiones presentan síntomas con mariscos y viceversa, los alérgicos a proteínas de leche de vaca o huevo solo excepcionalmente (5%) presentan síntomas con carnes de vaca y pollo y generalmente las toleran cuando están muy cocinadas y lo mismo ocurre con muchos pacientes alérgicos a huevo que pueden tolerarlo muy cocinado.

Por todo ello pueden ser necesarias, sobre todo en pacientes polisensibilizados a alimentos utilizados habitualmente en la dieta de nuestro medio, la realización de pruebas de tolerancia que permitan ampliar la dieta el máximo posible.

Farmacológico

Los tratamientos con antihistamínicos o corticoides solo mejoran la sintomatología y no se reco-

miendan como tratamiento preventivo sistemático.

Cuando no se ha podido impedir la ingestión accidental del alimento, el tratamiento debe ser precoz. En síntomas muy leves, eritema perioral o síntomas por contacto puede bastar un lavado de la zona con agua fría pero en general resulta necesario al menos un antihistamínico de acción rápida, dexclorfeniramina o difenhidramina, administrado oralmente y preferentemente en forma líquida, dosificado según peso y edad del paciente. Habitualmente al tratarse de una patología aguda basta con la administración de una o dos dosis aisladas.

Ante síntomas marcados, aunque sean únicamente cutáneos y siempre que exista compromiso respiratorio, afectación del estado general o en pacientes que han presentado previamente cuadros de anafilaxia se debe administrar adrenalina intramuscular a dosis de 0,15 al 1/1.000 en niños menores de 4-5 años o de menos de 25 kg y de 0,3 en edades y peso superiores (comercializado como Altellus 0,15 o 0,3 IM). Los familiares y cuidadores del paciente deben estar familiarizados con el dispositivo y entrenados con el procedimiento de administración mediante simuladores.

La administración de corticoides orales, prednisona o metilprednisolona en comprimidos o en solución, prednisolona, a 1 mg/kg y dosis puede ser útil aunque su acción es lenta. Aproximadamente 1/3 de los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica presentan una reacción bifásica³² por lo que el control inicial de los síntomas no excluye la necesidad de un control posterior.

Todos los pacientes con sensibilización anafiláctica y/o sus familiares deben contar con un plan de actuación³³ y un entrenamiento en la administración de adrenalina. Su administración en la primera media hora se ha ligado con supervivencia frente a desenlaces fatales por demora en su aplicación³⁴. Dado que la mayoría de las ingestiones accidentales ocurre fuera del domicilio los pacientes pueden llevar algún tipo de identificación que los identifique como sujetos de riesgo.

El tratamiento inicial en domicilio no excluye nunca la consulta médica lo más pronto posible. Los pacientes con riesgo de reacciones anafilácti-

<p>Alimentos a los que hace mención el Real Decreto 2220/2004</p> <p style="text-align: center;">"ANEXO V Ingredientes a los que hacen referencia los apartados 9 y 10 del artículo 7</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cereales que contengan gluten (es decir, trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas) y productos derivados. - Crustáceos y productos a base de crustáceos. - Huevos y productos a base de huevo. - Pescado y productos a base de pescado. - Cacahuets y productos a base de cacahuets. - Soja y productos a base de soja. - Leche y sus derivados (incluida la lactosa). - Frutos de cáscara, es decir, almendras (<i>Amygdalus communis</i> L.), avellanas (<i>Corylus avellana</i>), nueces (de nogal) (<i>Juglans regia</i>), anacardos (<i>Anacardium occidentale</i>), pacanas [(<i>Carya illinoensis</i>) (Wangenh) K Koch], castañas de Pará (<i>Bertholletia excelsa</i>), pistachos (<i>Pistacia vera</i>), nueces macadamia y nueces de Australia (<i>Macadamia ternifolia</i>), y productos derivados. - Apio y productos derivados. - Mostaza y productos derivados. - Granos de sésamo y productos a base de granos de sésamo. - Anhídrido sulfuroso y sulfitos en concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/litro expresado como SO₂. <p>A estos alimentos según Directiva 2006/142/CE de la Comisión: Se añaden la harina de altramucos y los moluscos (gasterópodos, bivalvos o cefalópodos).</p>
--

Figura 5. Alimentos actualmente incluidos en la normativa de etiquetado como declaración obligatoria.

cas a alimentos de utilización ubicua, fundamentalmente leche y huevo, pero también legumbres y frutos secos, deben conocer las principales fuentes de alérgenos ocultos³⁵ y en cualquier caso deben evitar en lo posible alimentos industriales, comidas fuera del domicilio e incluso cuidar de contactos accidentales a través de utensilios de cocina o de objetos de mesa.

Existe una normativa legal reciente que obliga a la rotulación en los alimentos empaquetados de los alimentos que con mayor frecuencia producen alergia³⁶ (fig. 5).

Inmunoterapia/inducción de tolerancia

Se iniciaron experiencias de desensibilización para cacahuete empleando técnicas convencionales de inmunoterapia subcutánea con resultados solo parciales y frecuentes reacciones adversas³⁷ que han motivado su falta actual de uso.

Otros autores han logrado inducción de tolerancia mediante administración por vía oral (Specific Oral Tolerance Induction SOTI)³⁸⁻⁴² y en algún caso por vía sublingual⁴³.

En el momento actual existen en nuestro país varios grupos, casi todos en el ámbito de los

pacientes pediátricos, trabajando en este procedimiento que ofrece prometedoras perspectivas de curación.

>>ASPECTOS NUTRICIONALES

La restricción de determinados alimentos provoca cambios en la alimentación habitual que pueden ser percibidos por las familias y los pacientes como causa de alimentación deficitaria. Si bien no existe ningún alimento imprescindible, salvo la leche en los primeros meses de vida, y todos los aportes nutricionales pueden ser sustituidos por otros, es frecuente el temor expresado en la consulta a que el niño sufra una mala (por deficiente) alimentación aunque existen solo unos pocos trabajos que confirmen este temor⁴⁴.

Si son muy frecuentes, en individuos polisensibilizados, las dietas monótonas y en alguna ocasión alteraciones del comportamiento alimentario, con evitación de todos los alimentos nuevos⁴⁵ (neofobia) que pueden provocar dietas restrictivas innecesarias y requerir atención psicológica. Dentro de la pirámide alimenticia las posibilidades de sustitución de un alimento por otro de funciones equivalentes son múltiples y es necesario descartar la creencia de que existen alimentos indispensables. Todo puede ser sustituido por otro producto o combinación de ellos con cualidades nutritivas semejantes.

En la misma línea, en pacientes que siguen dieta por diagnósticos erróneos, se refieren en una revisión retrospectiva⁴⁶ casos de falta de desarrollo como efecto adverso de enfermedad incorrectamente diagnosticada. En estos pacientes la evaluación alergológica incluyendo prueba de provocación abierta fue negativa. Una vez más la necesidad de realizar diagnósticos ajustados y actualizados por especialistas bien entrenados en el manejo de la alergia alimentaria resulta evidente.

Una buena información nutricional y un apoyo inicial en la confección de menús pueden resolver cualquier carencia. Aquí juegan un papel importante el médico de atención primaria, el alergólogo, las asociaciones de pacientes y los nutricionistas para lograr una alimentación segura, equilibrada y apetitosa⁴⁷.

>> ASPECTOS PSICOSOCIALES Y DE CALIDAD DE VIDA

Hasta la década del 2000 no existían apenas trabajos que abordaran el impacto psicosocial⁴⁸ y de calidad de vida de los niños alérgicos a alimentos. Sin embargo en los últimos años se han publicados y cuestionarios específicos de calidad de vida^{49,50}, todavía con poca implantación y cuya aplicación es más difícil en el terreno de la alergia a alimentos que en otras enfermedades alérgicas al circunscribirse a un campo en que las costumbres y hábitos culinarios y alimenticios son muy diferentes entre países y culturas⁵¹.

Se ha valorado mediante comparación a través de cuestionarios genéricos el impacto de la alergia a algunos alimentos concretos (cacahuete) y el sufrido en otras enfermedades como es el caso de la diabetes insulino dependiente⁵². Los alérgicos a cacahuete refirieron un mayor temor en relación a la aparición de acontecimientos adversos por tomar inadvertidamente el alimento así como una mayor ansiedad en relación a la comida especialmente cuando se producía fuera de su domicilio comparando con el miedo de los diabéticos a sufrir un cuadro de hipoglucemia. Esta ansiedad era significativamente más alta respecto a los diabéticos en relación a vacaciones ($p < 0,001$), y fiestas de cumpleaños ($p < 0,002$). Tanto unos como otros se sentían seguros rodeados por gente que conocía su problema.

Según datos de nuestro país, y sobre población infantil⁵³ la alergia a alimentos ocasiona cambios en la vida familiar, conlleva gastos extra, supone problemas en cuanto a más trabajo familiar y res-

pecto a escolarización, comedores escolares y actividades con salidas del centro y es motivo de preocupación y miedo a una reacción grave por parte de los cuidadores. Esta preocupación se ve refrendada por la alta frecuentación a urgencias en los 12 meses previos.

Una fuente de temor para el paciente y sus familiares⁵⁴, inseguridades y posiblemente de restricciones innecesarias en muchos casos es el desconocimiento de cual es la cantidad mínima "tolerable" o "permisible" de alimento que podría considerarse segura aun para individuos anafilácticos⁵⁵.

No existen datos inmunoalérgicos que permitan establecer "a priori" estos límites y solo quedan dos opciones:

- se aconsejan al paciente dietas totalmente restrictivas, difíciles de llevar a cabo⁵⁶ pero con un margen de seguridad amplio.
- se acepta cierta permisibilidad basada en experiencias previas de buena tolerancia casuales, accidentales, o comprobadas mediante provocación (ej. huevo muy cocido pero no huevo poco cocinado). En ambos casos tanto el cuidador del paciente y el médico solo pueden apoyarse en la clínica más reciente "si no nota nada, puede tomarlo" pero representa para ambos una sobrecarga emocional e incluso legal.

Criterios de derivación

El buen pronóstico a medio plazo, la facilidad del tratamiento de sustitución de algunas alergias más frecuentes como es la de leche de vaca, así

TABLA I. PAPEL DE LOS PROFESIONALES RESPECTO AL NIÑO ALÉRGICO A ALIMENTOS

	Atención primaria	Alergólogo
Diagnóstico de sospecha	++++	
Diagnóstico definitivo		++++
Orientación dietética	++++	++++
Educación en evitación alimentos ocultos	++	++++
Control nutricional	++++	++
Orientación alimentos ocultos en vacunaciones y fármacos con posibles riesgos en alérgicos	++++	++++
Educación en reconocimiento y tratamiento de reacciones leves	++++	++++
Educación en reconocimiento y tratamiento anafilaxia	++	++++
Reevaluación de alergia		++++
Reevaluación de tolerancia/provocación controlada		++++
Prevención	++	++

como la escasa gravedad de algunos casos o la facilidad de evitación de algunos alimentos condicionan en muchas ocasiones el que los pacientes no se remitan al alergólogo o se deriven tardíamente.

Sin embargo, antes de indicar la realización de una dieta prolongada, resulta imprescindible

realizar un diagnóstico preciso que debe ser periódicamente reevaluado mediante provocación controlada sobre todo en niños y adolescentes. Todo ello hace necesario un estudio lo más precoz posible por el alergólogo y un seguimiento compartido con el médico de atención primaria (tabla I) como elementos imprescindibles para un buen control del paciente alérgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
2. Comité de Reacciones Adversas a alimentos, Ibañez MD, Alonso E, Blanco C, Cisteró AM, Cuesta J, Fernández-Rivas M, Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 2: 50-62.
3. Johansson SGO, Hourricane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. Position Paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
5. Gerrard JW, Mackenzie JWA, Goluboff N, Garson JC, Maningas CS. Cow milk allergy. Prevalence and manifestations in a unselected series of newborns. *Acta Paediatr. Scand* 1973; (suppl. 234): 1-21.
6. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 356-63.
7. Osterballe M, Hansen TK, Moritz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in a unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 567-73.
8. Eggesbo M, Botten G, Stigum H. Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents. *Journal of Pediatrics* 2001; 139 (4):5 83-7.
9. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *J Clin Nutr* 2002; 56: 31-6.
10. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton C, B, Higgins B, Arshad S. H., Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. 2008; 63 (3): 354-9.
11. Kelso JM. Pollen-food allergy syndrome. Editorial. *Clin Experimental Allergy* 2000; 30: 905-7.
12. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Capítulo 12. Edit SEAIC Shering-Plough, Luzan SA ISBN 84-7989-428-8.
13. Fernández Crespo J, Pascual C, Caballero MT, Romualdo L, Martín Esteban M. Espectro clínico de las reacciones alérgicas a alimentos en la infancia. *Anales Españoles de Pediatría* 1995; 42 (5): 328-31.
14. Crespo JF, Rodríguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003; 58: 98-113.
15. Amlot PL, Kermeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to food. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-42.
16. Martorell A, García C, Febrer I, Rodríguez M, De la Cuadra J. Implicación de la alergia a alimentos en la dermatitis atópica. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 86-94.
17. Sicherer S, Sampson H. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 3: 115-25.
18. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-7.
19. Ibañez MD, Martínez M, Muñoz M, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Alergol et Immunopathol* 1996; 24: 6-17.

20. Leser C, Hartmann AL, Praml G, Wuthrich B. The "egg-egg" syndrome: occupational respiratory allergy to airborne egg proteins with consecutive ingestive egg allergy in the bakery and confectionery industry. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 89-93.
21. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau MF, Beaudoin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Allerg Immunol* 2004; 36: 46-51.
22. MacDougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86: 236-9.
23. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
24. Alonso E. Pronóstico de la alergia a alimentos en la infancia. *Allergol Immunol Clin* 2004; 19: 87-91.
25. Malling HJ. Methods of skin testing. En Dreborg S, Frew A. ed. Allergen standardization and skin test. Position paper. *Allergy* 1993; 48: 55-56.
26. Pastorello EA. Skin test for diagnosis of IgE-mediated allergy. En Dreborg S, Frew A. ed. Allergen standardization and skin test. Position paper. *Allergy* 1993; 48: 57-62.
27. Sampson HA, Ho D B. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
28. Alonso E, Fernández L, Somoza ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Allergol Immunol Clin* 2001; 6: 96-110.
29. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled food challenges. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117 (4): 561-7.
30. García Ara MC, Boyano T, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz pena JM, Ojeda Casas JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24: 31-5.
31. Juchet A, Chabbert-Broué A, Micheau P, Piot M, Brémont F. Évolution naturelle de l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003; 43: 186-91.
32. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106: 762-6.
33. Alonso E, Zapatero L, Martínez MI. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría Anales de Pediatría. 2003 España Asociación Española de Pediatría; tomo 7: 83-94.
34. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy* 1998; 53: 125-30.
35. Steinman HA. "Hidden" allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 241-50.
36. Real Decreto 2220/2004, de 26 de noviembre por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio. Sábado 27 noviembre 2004. BOE núm. 286 y Real Decreto 36/2008, de 18 de enero, por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio, en lo que respecta al etiquetado de determinados productos alimenticios que contienen altramuces y moluscos BOE nº 23 Sábado 26 enero.
37. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (6): 744-51.
38. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 52-8.
39. Bauer A, Ekanayake S, Wingger-Alberti, Eisner P. Oral rush desensitization to milk Allergy. 1999; 54: 894.
40. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
41. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-7.
42. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral Desensitization in Children With Cow's Milk Allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 389-96.
43. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy and Clin Immunol* 116: 1073-9.
44. Noimark L, Cox H. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 188-95.

45. Rigal N, Reiter F, Morice C, De Boissieu D, Dupont C. Food allergy in the child: an exploratory study on the impact of the elimination diet on food neophobia. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1714-20.
46. Roesler TA, Barry PC, Bock SA. Factitious food allergy and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1150-5.
47. Mofidi Sh Nutricional Management of Pediatric Food Hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 11: 1645-53.
48. Sicherer SH, Noone S, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (6): 461-4.
49. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1159-63.
50. Sicherer SH, Noone S, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (6): 461-4.
51. Cornelisse-Vermaat JR, Voordouw J, Yiakoumaki V, Theodoridis G, Frewer LJ. Food-allergic consumers' labelling preferences: a cross-cultural comparison. *European Journal of Public Health* 2007; 18: 115-20.
52. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane J. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 378-82.
53. Alonso Lebrero E. Impacto social de la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33: 17-27.
54. Jones SM, Scurlock AM. The impact of food allergy: the real "fear factor". *Annals Allergy Asthma Immunology* 2006; 96: 385-6.
55. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic food. How much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 24-30.
56. Word R. Food manufacturing and the allergic consumer: accidents waiting to happen. *J Allergy Immunol* 2002; 109: 920-2.

[r e v i s i ó n]

Estabilidad de los micro y macro nutrientes en la Nutrición Parenteral

P. Gomis Muñoz

Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Palabras clave

nutrición parenteral, mezclas ternarias, la degradación de vitaminas, proceso de peroxidación

>> RESUMEN

La nutrición parenteral es una mezcla compleja con más de 50 componentes distintos que pueden interactuar entre sí. Además hay otros factores como la luz, la temperatura, el oxígeno y el material plástico de las bolsas que también pueden modificar la estabilidad de algunos nutrientes. Los principales problemas de estabilidad y compatibilidad de las mezclas de nutrición parenteral son la precipitación calcio-fosfato, la estabilidad de las mezclas ternarias, la degradación de vitaminas y los procesos de peroxidación. En esta revisión se describen cada uno de estos problemas y la forma de evitarlos.

ben cada uno de estos problemas y la forma de evitarlos.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 153-163

Key words

parenteral nutrition, ternary mixtures, vitamins decay, peroxidation process

>> ABSTRACT

Parenteral nutrition is a complex mixture of more than 50 different components that may interact between them. Besides, there are other factors such as sunlight, temperature, oxygen, and the plastic material of the bags, which may also modify the stability of some nutrients. The main problems of stability and compatibility of the mixtures in parenteral nutrition are the calcium-phosphate precipitation, the stability of ternary mixtures, the vitamins decay, and the peroxidation processes. This review describes each one of these problems and the way to avoid them.

dation processes. This review describes each one of these problems and the way to avoid them.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 153-163

Correspondencia

P. Gomis Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Avda de Andalucía, s/n. 28041 Madrid.
E-mail: pgomis.hdoc@salud.madrid.org

>> INTRODUCCIÓN

Las mezclas de nutrición parenteral (NP) pretenden aportar en una misma bolsa todos los requerimientos de macro y micronutrientes que el paciente necesita. Esto significa que en un mismo continente puede haber más de 50 compuestos químicos distintos interactuando: los distintos aminoácidos, la glucosa, los lípidos, que incluyen emulgentes y estabilizantes, los electrolitos, oligoelementos y vitaminas, y algunas veces se

añaden también fármacos. Además, existen otros factores que pueden modificar la estabilidad de la NP como son el tipo de continente, la presencia de oxígeno, la temperatura y la luz. Por ello, existe un alto potencial de interacciones químicas y físico-químicas que es necesario conocer para garantizar la seguridad de la NP.

La preparación de la NP está centralizada en los Servicios de Farmacia. El objetivo debe ser asegurar que las NP elaboradas sean estériles, esta-

TABLA I. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO

Concentración de calcio y fosfato	A mayor concentración de calcio y fosfato, mayor precipitación.
pH de la solución	A mayor pH aumenta la forma dibásica de fosfato que es la mas propensa a precipitar.
Tipo de solución de aminoácidos	Cada tipo tiene diferente capacidad tampón.
Concentración de aminoácidos	Forman complejos con calcio y fosfato habiéndolos menos accesibles. Capacidad Tampón.
Concentración de glucosa	La glucosa tiene pH ácido y aumenta la viscosidad de la solución disminuyendo la movilidad de los iones.
Tipo de lípidos	Existe menos precipitación con lípidos a base de aceite de oliva que con LCT 100%.
Concentración de lípidos	Los lípidos disminuyen la precipitación posiblemente por secuestro de iones.
Aumento de la temperatura	Aumenta la disociación de las sales.
Orden de adición	Mayor precipitación si se adiciona primero el calcio y luego el fosfato.
Largo tiempo de almacenamiento y velocidad de infusión lenta	Mayor tiempo para la cristalización de la sal.
Fuente de calcio	El cloruro cálcico se disocia más que otros compuestos como el gluconato cálcico o glubionato cálcico.
Fuente de fosfato	Los fosfatos orgánicos precipitan menos, dentro de los inorgánicos, mejor fosfato monobásico que dibásico.
Presencia de otros iones	El magnesio puede disminuir la precipitación.

bles, sin partículas en suspensión ni altas concentraciones de peróxidos y que lleven las cantidades pautadas y estén correctamente rotuladas. Es importante que todas estas premisas se cumplan desde la elaboración hasta la administración. En esta revisión nos centraremos en los problemas de estabilidad y compatibilidad de los distintos macro y micronutrientes que componen una NP y que limitan a la hora de hacer una prescripción. Los principales problemas que nos encontramos son: la precipitación calcio-fosfato, la estabilidad de las mezclas ternarias, la degradación de vitaminas y los procesos de peroxidación.

>>PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO

La precipitación de fosfato cálcico ha sido siempre uno de los mayores problemas de compatibilidad de las mezclas de NP. En los años 90 se describieron varios casos de muerte y de distrés respiratorio debido a la infusión de mezclas de NP con precipitados de fosfato cálcico. Las autopsias de estos pacientes revelaron embolia pulmonar microvascular difusa, encontrándose precipitados de fosfato cálcico^{1,2}. Debido a la gra-

vedad de las consecuencias de una posible administración de estos precipitados la FDA recomienda el uso de filtros de 1,2 micras en la administración de la NP. Los precipitados de fosfato cálcico pueden formarse a las 24-48 horas de la preparación (precipitados cristalinos), aunque también pueden producirse inmediatamente después de la mezcla de calcio y fosfato (precipitados amorfos). Estos precipitados se pueden detectar visualmente en algunos casos, aunque en otros, es necesario iluminación especial o es imposible su detección. Los lípidos impiden totalmente su detección visual por el color lechoso que confieren a la NP.

Existen muchos factores que modifican la precipitación calcio-fósforo. Además de la cantidad calcio y fosfato presente en la NP, son variables a tener en cuenta el pH de la solución, la concentración y tipo de aminoácidos, la presencia y tipo de lípidos, el tipo de sal de calcio y fósforo utilizado, la temperatura, el tiempo de reposo y la velocidad de infusión (tabla I). El tipo de calcio y fosfato es determinante para poder aportar todos los requerimientos de estos iones sobre todo en pacientes pediátricos. Las fuentes orgánicas de

calcio y fosfato son menos proclives a precipitar ya que se disocian menos que las inorgánicas. La mayoría de los hospitales españoles utilizan fuentes de calcio orgánicas³. Sin embargo, en una encuesta realizada en el año 2009, sólo el 33% de los hospitales utilizaba fosfatos orgánicos de manera sistemática en las NP destinadas a pacientes adultos y aproximadamente un 55% lo hacía en NP pediátricas⁴. Existen diagramas que permiten conocer las cantidades máximas que se pueden utilizar de calcio y fosfato inorgánico según el pH y la concentración de aminoácidos. Sin embargo, algunos de ellos son bastantes antiguos y están realizados con fuentes de aminoácidos distintas a las actuales⁵⁻⁷. Según la composición de la NP y fundamentalmente el pH, las cantidades máximas de calcio y fosfato varían. Por ello es importante usar diagramas o ecuaciones que se hayan determinado estudiando mezclas de NP que utilicen las mismas fuentes de aminoácidos, lípidos, calcio y fosfato que en nuestros hospitales^{8,9}.

Con la utilización de fosfatos orgánicos se consigue aportar todos los requerimientos de calcio y fosfato a los pacientes, especialmente en Pediatría y Neonatología, incluso cuando existe una restricción de volumen. La fuente de fosfato orgánico disponible en España es el glicerofosfato sódico. El glicerofosfato es estable¹⁰ y seguro en NP¹¹⁻¹³. Varios estudios han mostrado que los límites de calcio y fosfato usando sales orgánicas de fósforo, son mucho mayores que las de los inorgánicos¹⁴⁻¹⁹, por lo que el riesgo de precipitación es significativamente menor. Por otra parte el contenido de aluminio, relacionado con disminución del desarrollo neurológico en niños con NP, es menor en el glicerofosfato sódico (< 100 mcg/L) que en el fosfato monosódico 1M (538 mcg/L) (datos procedentes del laboratorio Fresenius-Kabi).

Aunque los límites de precipitación del glicerofosfato sódico son mucho más elevados que los de las sales inorgánicas, cuando las concentraciones de aminoácidos son muy bajas, cosa poco habitual en la práctica clínica, pero posible en el inicio de la NP en neonatología, se podría producir precipitación. Basándonos en las publicaciones sobre la estabilidad de glicerofosfato en NP^{10,15,19,20}, en el documento de consenso de preparación de NP 2008²¹ se introdujeron unos límites para la utilización de glicerofosfato según la concentración de aminoácidos de la NP (tabla II).

TABLA II. MÁXIMO APORTE DE CALCIO Y FOSFATO ORGÁNICOS SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE AMINOÁCIDOS DE LA NP

Concentración de aminoácidos	Máximo aporte de calcio y fosfato orgánico.
< 0,5%	Límites igual a los de los fosfatos inorgánicos.
0,5-1,25%	20 mmol/L (40mEq/L) de calcio y 25 mmol/L de fosfato.
1,25-2,5%	35 mmol/L (70mEq/L) de calcio y 30 mmol/L de fosfato.
>= 2,5%	56 mmol/L (112 mEq/L) de calcio y 48 mmol/L de fosfato.

Aunque se cumplan estas recomendaciones es necesario el uso de filtros porque aun es posible que se forme algún precipitado.

Aunque los valores de calcio y fosfato se mantengan por debajo de los valores máximos recomendados, es importante el uso de filtros en la administración, ya que algunos estudios han descrito disminución en la concentración de calcio después de la filtración incluso a las concentraciones diarias recomendadas de calcio y fosfato orgánico¹⁸. Podría ser que algunos estudios que solo utilizan el microscopio como método de detección de precipitados no estén detectando todos los precipitados existentes, por lo que los filtros nos confieren una seguridad añadida necesaria para evitar el paso de posibles precipitados. En España el uso de filtros en la administración, no está totalmente extendido. En la encuesta realizada en el 2009, sólo el 39% usaban filtros en pacientes adultos y un 72,5% en pacientes pediátricos²¹.

>> ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LIPÍDICA

Las NP sin lípidos o mezclas binarias son soluciones acuosas de aminoácidos, glucosa, electrolitos, vitaminas y oligoelementos que como ya hemos visto pueden interactuar entre si. Sin embargo, cuando se añaden los lípidos, la mezcla resultante es una emulsión lipídica también llamada mezcla ternaria, "tres en uno" o "todo en uno" que contiene gotículas de grasa de tamaño similar al quilomicroón. Esta emulsión debe mantenerse estable hasta la administración al paciente. Las emulsiones lipídicas intravenosas están estabilizadas con fosfolípidos de huevo



Figura 1. Creaming en una nutrición parenteral.

que suministran una barrera eléctrica y mecánica a las gotículas de grasa evitando que se unan entre sí. El tamaño de estas gotículas o micelas está entre 0,1 y 0,5 micras. En el proceso de desestabilización de una emulsión hay varias fases. Primero las gotículas lipídicas pueden agregarse (floculación) y por la diferencia de densidad subir a la superficie formándose el llamado “creaming” o crema. Tanto el proceso de agregación o floculación como el de “creaming” son reversibles por agitación y es normal que las NP utilizadas en la práctica clínica tengan un “creaming” de unos milímetros. En la figura I se puede ver una mezcla de NP con una gran acumulación de gotículas lipídicas en la parte superior (creaming). En casos como este habría que estudiar la estabilidad de dicha mezcla antes de administrarla al paciente por si hubiera aumentando el tamaño de las micelas. Si las gotículas lipídicas se unen entre sí aumentando su tamaño, se produce un proceso de coalescencia, ya irreversible y que con el tiempo llegaría a una separación de fases completa. Es importante que este proceso de coalescencia no se produzca ya que podría dar lugar a gotículas lipídicas de gran tamaño que podrían obstruir capilares. Se han encontrado microembolismos, fundamentalmente pulmonares, en autopsias de pacientes que recibieron NP con lípidos antes de su muerte²²⁻²⁴. Por ello, y basados en estudios en animales se ha determinado el límite de 5 ó 6 micras para el diámetro de las micelas. Si el porcentaje de este tipo de gotículas

excede el 0,05%, la NP no se considera apta para su administración IV a pacientes. Los procesos de coalescencia no siempre se pueden detectar a simple vista, por lo que, por una parte, hay que asegurar en la medida de lo posible la estabilidad de la mezcla y por otra, utilizar sistemas, como los filtros en la administración, que eviten el paso de gotículas de mayor tamaño. Los filtros para la administración de mezclas ternarias deben de ser de 1,2 micras, ya que los de 0,22 micras no dejarían pasar las gotículas lipídicas. El uso de mezclas ternarias está bastante extendido en nuestro país, aproximadamente un 94% de los hospitales las usan en adultos, y un 66% en pediatría⁴. Estas mezclas aportan una serie de ventajas frente a las binarias: necesitan menor manipulación, tanto en la preparación como en la administración, suponen menor gasto de material fungible y de personal, sólo precisan una bomba de administración, tienen menor crecimiento bacteriano que las emulsiones lipídicas solas y la osmolaridad final es menor en mezclas ternarias que binarias, lo que es importante si se utiliza una vía periférica. Las mezclas binarias por su parte tienen mayor estabilidad, posibilitan la utilización de filtros esterilizantes de 0,22 micras y se pueden inspeccionar visualmente para detectar precipitados. Sin embargo, muchas veces, se utilizan mezclas binarias y se aportan los lípidos en Y por la misma vía, pudiéndose también producir procesos de desestabilización en el catéter.

Son muchos los factores que influyen en la estabilidad de la emulsión lipídica: pH de la solución, concentración y tipo de aminoácidos y lípidos, concentración de glucosa y electrolitos, temperatura, fuente de fosfato, adición de agua, orden de adición (tabla III). La concentración de aminoácidos es determinante para que una mezcla sea estable. Concentraciones bajas de aminoácidos predisponen a la desestabilización de la emulsión. El tipo de lípidos también influye, siendo menos estable las mezclas con emulsiones lipídicas de triglicéridos de cadena larga 100%, que las que tienen triglicéridos de cadena media o aceite de oliva²⁵. Aunque existen muchas publicaciones estudiando la estabilidad de mezclas ternarias²⁶⁻²⁹, cada una analiza la estabilidad de una o varias NP con una composición y un tipo de aminoácidos y lípidos determinados, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a todas las NP. Además la estabilidad varía no solo con la composición de la NP si no

TABLA III. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LIPÍDICA	
pH de la solución	La disminución del pH reduce la estabilidad de la emulsión.
Concentración de aminoácidos	Estabilizan la emulsión lipídica por su capacidad tampón, por la formación de complejos con cationes divalentes y por dificultar la unión de las góticulas lipídicas.
Tipo de solución de aminoácidos	Cada tipo tiene diferente capacidad tampón cada tipo de aminoácido interactúa de forma distinta con la estabilidad de la emulsión.
Concentración de glucosa	Por su carácter ácido puede romper la emulsión si se mezcla directamente con lípidos, sin embargo en presencia de aminoácidos aumentan la viscosidad y disminuyen la movilidad de las partículas.
Concentración de electrolitos	Los cationes con mayor carga, trivalentes (hierro) y divalentes (calcio y magnesio) pueden actuar de puente entre glóbulos de grasa facilitando su unión.
Tipo de lípidos	LCT 100% son menos estables que el resto de lípidos en el mercado.
Concentración de lípidos	Concentraciones muy pequeñas de lípidos en mezclas ternarias también pueden desestabilizar la emulsión.
Aumento de la temperatura	Temperaturas extremas pueden disminuir la estabilidad.
Fuente de fosfato	Los fosfatos orgánicos mejoran la estabilidad de la emulsión al formar complejos con calcio.
Agua	El agua añadida a la NP disminuye la estabilidad de la emulsión.

con la forma de prepararlas. El orden de adición influye en gran medida en la estabilidad de la emulsión, por lo que, para que unos resultados sean reproducibles, la preparación de la NP ha de realizarse exactamente en las mismas condiciones (orden de adición, agitación en la preparación..., etc.). Para asegurar la estabilidad de la emulsión se recomienda mezclar primero aminoácidos y glucosa antes que los lípidos (no mezclar directamente glucosa y lípidos, sin la presencia de aminoácidos para evitar desestabilización de la emulsión) y no añadir nunca electrolitos directamente a la emulsión lipídica²¹. Además, no hay que olvidar que las NP hay que almacenarlas en refrigeración, y que hay que controlar la temperatura ambiente durante el transporte y la administración³⁰. La concentración de aminoácidos es un factor determinante en la estabilidad de la emulsión, así como la de los lípidos. No existe información de cómo predecir de forma exacta la estabilidad de una emulsión, por lo que generalmente nos guiamos por recomendaciones sobre los rangos o valores máximos que podemos usar en una mezcla ternaria. En la tabla IV resumimos algunas de ellas¹⁰. Al no poder predecir de forma exacta, ni estudiar la estabilidad de todas las mezclas es recomendable el uso de filtros de 1,2 micras durante la administración de la NP ternaria.

TABLA IV. VALORES CONSIDERADOS SEGUROS EN UNA MEZCLA TERNARIA

- Aminoácidos: 2-5%.
- Glucosa: 5-35%.
- Lípidos: 1,5-5%.
- Sodio: < 180 mEq/L.
- Potasio: < 100 mEq/L.
- Magnesio: < 15 mEq/L.
- Calcio (mEq/L) + Fosfato (mmol/L) <= 30 mEq/L.
- Cloro: < 180 mEq/L.
- Acetato: < 85 mEq/L (no incluye acetato de las soluciones de aminoácidos).

>> DEGRADACIÓN DE VITAMINAS

Existen varios factores que pueden afectar la estabilidad de las vitaminas como son la luz, la presencia de oxígeno o la presencia de lípidos. Además, en ocasiones, algunas vitaminas pueden interactuar con oligoelementos, conservantes o con el material de las bolsas. Hace unas décadas aparecieron bastantes estudios sobre la degradación de vitaminas y sobre las interacciones vitaminas-oligoelementos. La interacción

más importante era la oxidación de la vitamina C catalizada por el cobre, pero también se describían la reducción de la tiamina causada por el metabisulfito sódico, usado como agente antioxidante en soluciones de aminoácidos³¹, la degradación de ácido fólico, vitamina A, C y riboflavina en presencia de la luz³² y la disminución de vitaminas A,D,E,C y ácido fólico en NP sin lípidos en bolsas de PVC^{33,34}, etc. A raíz de estos estudios se recomendó la administración de vitaminas y oligoelementos en días alternos³⁴, la protección de la luz de las bolsas y la adición de dichos micronutrientes a la NP en el momento de la administración.

Con el paso del tiempo muchas de las condiciones en las que se realizaron estos estudios han cambiado. Por una parte, ya ninguna de las soluciones de aminoácidos contiene metabisulfito como antioxidante, por lo que esta interacción ha desaparecido. Además, existen bolsas multicapa que evitan el paso del oxígeno al interior de la bolsa, y que minimizan la oxidación de vitaminas, fundamentalmente la vitamina C y su interacción con el cobre. Como se muestra en una encuesta realizada el 2009²¹ el uso de bolsas multicapa y de sobrebolsas de fotoprotección y son una práctica totalmente extendida en nuestro país (tabla V). Recientemente hicimos una revisión de todos los artículos publicados sobre estabilidad de vitaminas en la última década y analizamos los datos de estabilidad que existen sobre cada vitamina³⁵.

Respecto a la vitamina C, la principal causa de degradación es la oxidación producida por el aire residual en la bolsa y por la permeabilidad de la bolsa al oxígeno. Las bolsas multicapa impiden el paso del oxígeno a través de la bolsa y evitan casi completamente esta degradación³⁶⁻⁴⁰. Es también de suma importancia no dejar aire en la bolsa en el proceso de preparación. La presencia de oligoelementos, especialmente el cobre, aumenta la degradación de la vitamina C cuando se utilizan

bolsas EVA pero no con bolsas multicapa. Esta interacción cobre-vitamina C fue el origen de que se añadieran los oligoelementos y vitaminas en días alternos en la NP, por lo que una vez superada, el único sentido que puede tener es disminuir los costes de la NP. Sin embargo, si este es el caso, hay que valorar previamente la situación del paciente para evitar deficiencias. El tipo de solución de aminoácidos también afecta a la estabilidad del ácido ascórbico no sólo por su contenido en cisteína (quelante de iones cobre) sino también por su poder reductor, que amortigua el efecto del oxígeno residual. La mayoría de los estudios publicados que usan oligoelementos, bolsas multicapa, fotoprotección y mezclas ternarias, encuentran una degradación menor al 20% durante 2-6 días en refrigeración más un día a temperatura ambiente³⁶⁻⁴⁰.

Otra vitamina sobre la que se ha publicado mucho es la vitamina A, sin embargo, existen muchas discrepancias entre los distintos estudios. Todos coinciden en que la degradación es menor con fotoprotección y mezclas ternarias, pero la cuantía de esta degradación es muy variable. Hay autores que describen una degradación de retinol muy importante a las 24 horas en NP binarias tanto con fotoprotección como sin ella^{36,41-44}, sin embargo otros dicen que es estable tanto en multicapa^{40,45,46} como en unicapa^{34,45,46}. Para algunos existe una mayor degradación con bolsas multicapa que con unicapa^{45,46}.

La vitamina A o retinol se degrada rápidamente por la acción directa de la luz solar y radiaciones UV intensas, por lo que es importante la fotoprotección. Los lípidos protegen parcialmente de la fotodegradación.

Se ha publicado repetidamente que la vitamina A se adsorbe a la superficie de las bolsas, sin embargo, la mayoría de los estudios recientes no encuentran adsorción al material plástico de las bolsas de NP ni a los sistemas de administración. Es posible que esta adsorción se produzca más en bolsas y/o sistemas de PVC.

El tipo de compuesto químico también influye en la cuantía de la adsorción, así por ejemplo el retinol palmitato se adsorbe menos a sistemas de infusión y jeringas que la forma alcohólica de la vitamina A (retinol). La adsorción del retinol al material plástico depende la velocidad de infusión, la superficie de contacto y la temperatura.

TABLA V. ENCUESTA 2009 (ENTRE PARÉNTESIS NÚMERO DE HOSPITALES QUE RESPONDIERON)

	Adultos	Pediatría
Bolsas multicapa	79,6% (93)	82% (83)
Sobrebolsa de fotoprotección	71% (96)	71% (96)
Ambas	57% (93)	58% (83)

Cuanto menor es la superficie de contacto en la bolsa de NP y mayor la velocidad de infusión de la mezcla de NP, menor su adsorción al material plástico de bolsas y sistemas de administración.

Guidetti y cols. describen distintos niveles de degradación según el tipo de multivitamínico y el tipo de lípidos utilizados que variaban entre 10 y el 40% a las 24 horas a temperatura ambiente en frascos de vidrio⁴⁷.

Vázquez y cols. publicaron en 2009 una degradación menor del 10% en nutriciones parenterales binarias a 48h a temperatura ambiente⁴⁰ en bolsas multicapa.

Es importante resaltar que Allwood y col no encontraron diferencias en la estabilidad de la vitamina A adicionándola 5 días antes de la infusión o justo antes de la misma⁴⁶, por lo que podría pensarse que a pesar de las discrepancias que puedan existir en cuanto a su estabilidad, ésta no variaría significativamente en función del momento de aditivación a la mezcla de NP.

La vitamina E es una vitamina más estable que las anteriores. La mayoría de los estudios encuentran a la vitamina E estable tanto en bolsas EVA como multicapa de 3-20 días^{36,40,41,45-47}, aunque algunos autores describen un comportamiento diferente con bolsas multicapa que con unicapa⁴⁴. Se ha descrito también una mayor estabilidad de la vitamina E en mezclas ternarias, con fotoprotección y refrigeración y un comportamiento distinto según el tipo de lípidos y la solución multivitamínica utilizada⁴⁷.

Respecto a la riboflavina o vitamina B2 su degradación es importante en presencia de la luz pero en bolsas con fotoprotección es bastante estable^{36,46,48,49}. Su fotodegradación es parcialmente inhibida también por la presencia de lípidos^{46,48,49}. La riboflavina en NP fotoprottegida, en mezclas ternaria y con bolsas multicapa es estable de 2-7 días³⁶.

La inestabilidad de tiamina descrita en estudios anteriores era debida a la presencia de bisulfitos, utilizados como conservantes en las soluciones de aminoácidos. Actualmente ninguna de las soluciones de aminoácidos comercializadas en el mercado español contiene bisulfitos. La tiamina es estable en NP cuando se utilizan soluciones de aminoácidos sin bisulfitos y esta estabilidad

aumenta con el uso de bolsas multicapa^{45,46,50,51}. Se ha descrito su estabilidad de 2 a 28 días⁵¹.

Se ha descrito también la estabilidad de la piridoxina o vitamina B6 con fotoprotección^{46,48}. El ácido fólico con protección de la luz se ha encontrado estable de 2-7 días^{36,46,49}. La cianocobalamina o B12 se ha descrito estable 3-7 días^{36,49}. Otras vitaminas como la niacina, biotina o ácido pantoténico también se han encontrado estables en bolsas multicapa⁴⁰.

Como ya se ha comentado, la adición de vitaminas y oligoelementos a días alternos tuvo su origen en la interacción cobre-vitamina C. Una vez solventada con el uso de bolsas multicapa deberían incluirse rutinariamente vitaminas y oligoelementos en las bolsas de NP. Sin embargo, según una encuesta realizada en el 2009, más de un 20% de los hospitales administran, sin valorar previamente la situación del paciente, vitaminas y oligoelementos cada dos días de forma alterna⁵². Basándonos en los estudios realizados hasta la fecha, parece razonable administrar conjuntamente vitaminas y oligoelementos y preparar la NP, si es necesario, con anterioridad a su administración cuando se utilizan mezclas ternarias, bolsas multicapa, soluciones de aminoácidos sin bisulfitos y fotoprotección.

>> PROCESOS DE PEROXIDACIÓN

El tema de la generación de radicales libres y su relación con la evolución clínica de los pacientes esta siendo objeto recientemente de numerosos estudios, ya que se ha visto que la NP puede ser un vehículo de estos radicales con efecto dañino en el organismo. Ya en 1995 Neuzil y cols.⁵³ describieron un aumento de hidroperóxidos de hasta 5 veces en emulsiones de triglicéridos de cadena larga cuando se mantenían a temperatura ambiente en jeringa, y de mas de siete veces al simular su administración. Cuando se reproducían las condiciones de fototerapia habitual en pacientes de neonatología la cantidad de peróxidos se triplicaba tanto en jeringas como en la administración. En recién nacidos de bajo peso se ha relacionado aumento de marcadores sanguíneos de peroxidación con evolución desfavorable⁵⁴. También se han descrito mayores niveles de marcadores de peroxidación en niños que recibían NP cuando se comparaban con los que no la recibían⁵⁵. La fotoprotección de las NP disminuye

considerablemente la generación de peróxidos⁵⁶, pero es fundamental la fotoprotección no solo de la bolsa de NP si no también del sistema de administración⁵⁷. Recientemente se ha relacionado la protección de las NP de la luz, tanto de las bolsas como de los sistemas de administración, con menor incidencia de enfermedad pulmonar^{58,59}. Sin embargo parece que la fotoprotección de la bolsa solo, sin fotoproteger el sistema de administración, no es suficiente para disminuir la incidencia de broncodisplasia o muerte en neonatos⁶⁰. Se ha encontrado relación entre la fotoprotección de la bolsa y el sistema con menores niveles de glucosa y colesterol en sangre en prematuros⁶² y con una mejor tolerancia a la nutrición enteral, lo que indica una mejor evolución del paciente⁶¹. El contenido de peróxidos de las emulsiones lipídicas depende del tipo de lípidos, contenido de vitamina E y del tiempo desde la fabricación⁴⁷. La peroxidación lipídica es proporcional al contenido de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la emulsión lipídica y inversamente proporcional al contenido la relación alfa-tocoferol/AGPI⁶³. La presencia de oligoelementos en al NP aumenta la formación de peróxidos, así como la ausencia de fotoprotección⁶⁴. La introducción de oxígeno al interior de la bolsa es también un elemento determinante para la generación de peróxidos. Las NP preparadas en bolsas multicapa, que impiden el paso de oxígeno a través del material plástico, presentan menor contenido de hidroperóxidos⁶⁵. Se ha descrito una menor formación de hidroperóxidos al añadir las soluciones multivitamínicas a las emulsiones lipídicas en las mezclas ternarias⁶⁶.

Por tanto, para minimizar la formación de peróxidos es necesario evitar en la medida de lo posible el contacto con el aire en la preparación de la NP, almacenarlas a 2-8°C y protegidas de la luz, proteger la bolsa y el sistema durante la administración especialmente en neonatología, utilizar bolsas multicapa y emulsiones lipídicas con bajo contenido en AGPI y administrar las vitaminas junto a los lípidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Drug Administration. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1427-8.
2. Knowles JB et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN* 1989; 13 (2): 209-213.
3. Esteban MJ, Vicario MJ, Lucena A, Moyano N, Gomis P, De Juana P. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 30 (1): 6-11.

>>CONSIDERACIONES FINALES

La estabilidad de los macronutrientes y micronutrientes es un objetivo primordial en la preparación de la NP. Como ya hemos comentado, los mayores problemas son la precipitación de productos como el fosfato cálcico, la desestabilización de la emulsión lipídica, la degradación de vitaminas y la peroxidación. Para evitarlos es necesario que las concentraciones de los distintos componentes estén dentro de los rangos recomendados, usar bolsas que impidan el paso del oxígeno (bolsas multicapa) y sobrebolsas fotoprotectoras. También es fundamental seguir un normativa de trabajo que incluya, además de la técnica aséptica, el orden de adición de los componentes y la minimización del oxígeno residual en las bolsas.

Las NP deben almacenarse siempre en refrigeración y evitar temperaturas altas en el transporte. En la administración se recomienda usar filtros de 1,2 micras en mezclas ternarias y de 0,22 micras en mezclas binarias para evitar el paso de partículas, precipitados y góticulas lipídicas de mayor tamaño. Para evitar la peroxidación hay que fotoproteger también los sistemas de administración fundamentalmente en neonatología.

Si se cumplen todas las recomendaciones las NP son suficientemente estables para poderse infundir con seguridad al paciente y aportar los nutrientes que necesita. Aunque como hemos visto existen límites en las cantidades de macro y micro nutrientes que se pueden introducir en una bolsa de NP, la mayoría de las veces es posible incluir todos los requerimientos del paciente. Esto junto con la posibilidad de preparar la NP con días de antelación facilita el manejo especialmente en pacientes con NP domiciliaria.

Además, en todo este proceso no podemos olvidar la importancia de las comisiones de nutrición para asegurar que la administración de la NP se realiza adecuadamente.

4. Fernández A, Izquierdo E, Gomis P, Moreno JM, Valero MA, León-Sanz M. Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en España. *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25 (2): 30.
5. Poole RL, Rupp CA, Kerner JA. Calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1983; 7: 358-360.
6. Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, Meade G, Craft T.,Nichols K. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 608-611.
7. MacMohon P, Mayne PD, Blair M, Pope I, Zovar IZ. Calcium and phosphorus solubility in neonatal intravenous feeding solutions. *Archiver of Disease in Childhood* 1990; 65: 352-354.
8. Chaieb SD, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *EJHP Science* 2006; 12: 35-40.
9. Wong JC, McDougal AR, Tofan M, Aulakh J, Pineault M, Chessex P. Doubling calcium and phosphate concentrations in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. *Journal of the American College of Nutrition* 2006; 25 (1): 70-77.
10. Ronchera CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr* 1995; 14: 373-380.
11. Draper HH, Yuen DE, Whyte RK Calcium glycerophosphate as a source of calcium and phosphorus in total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 176-180.
12. Hanning RM, Atkinson SA, Whyte RK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low birth weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 903-908.
13. Costello I, Powell C, Williams AF Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child* 1995; 73: F44-F45.
14. Hanning RM, Mitchell MK, Atkinson SA In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; 9: 67-72.
15. Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero-vs-Glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: Evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 469-473.
16. Prinzivalli M, Ceccerelli S. Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: A comparative in vitro assessment of calcium/phosphate compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1999; 23: 326-332.
17. Madrile M, Salinas S, Raviolo R, Solá N. Libro de resúmenes de trabajos libres. IX Congreso Argentino y I Congreso del Cono Sur. Buenos Aires 17-19 Mayo 1999.
18. Chaieb D S, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Effect of the intravenous lipid emulsions on the availability of calcium when using organic phosphate in TPN admixtures. *Pharm Res* 2008; 25 (11): 2545-54.
19. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R et al. Recommendations pour la préparation des mélanges. de nutrition parentérale. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2005; 19 (1): 30-55.
20. Mandrile M. Estabilidad y compatibilidad de sales de calcio y fósforo en soluciones de aminoácidos destinadas a mezclas de nutrición parenteral. Tesis doctoral Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Farmacia. Argentina. Abril 2004.
21. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. grupo de nutrición de la SENPE Y SEFH. *Farm Hosp* 2009; 33 (Nº Extraordinario 1): 81-107.
22. Le Veen HH, Giordano P, Spetzer J. The mechanism of removal of intravenously injected fat. Its relationship to toxicity. *Arch Surg* 1961; 83: 311-21.
23. Hulman G. Pathogenesis of non-traumatic fat embolism. *Lancet* 1988; i: 1366-67.
24. Hulman G, Pearson HJ, Fraser I, Bell PRF. Agglutination of intralipid by sera of acutely ill patients. *Lancet* 1982; ii: 1426-27.
25. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Nehne J, Niemann W, Bistran BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr* 2001; 20 (2): 151-157.
26. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, Klutsch K, Bistran BR, Niemann W. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr* 2003; 22 (5): 489-495.
27. Skouroliakou M, Matthaiou C, Chiou A, Panagiotakos D, Gounaris A, Nunn T et al. Physicochemical stability of parenteral nutrition supplied as all-in-one for neonates. *JPEN* 2008; 32 (2): 201-209.
28. Driscoll DF, Silvestri AP, Nehne J, Klutsch K, Bistran BR, Niemann W. Physicochemical stability of highly concentrated total nutrient admixtures for fluid-restricted patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (1): 79-85.

29. Rey JB, Faure C, Brion F. Stability of all-in-one standard formulae for paediatric parenteral nutrition. *PDA J Pharm Sci Technol* 2005; 59 (3): 206-220.
30. Lee MD, Yoon JE, Kim SI, Kim IC. Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition* 2003; 19 (10): 886-890.
31. Smith JL, Canham JE, Wells PA. Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamins stability in total parenteral nutrition admixtures. *JPEN* 1988; 12: 394-402.
32. Gillis J, Jones G, Pencharz P. Delivery of vitamins A, D, and E in total parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1983; 7: 11-14.
33. Nordfeld K, Pedersen JL, Rasmussen M, Jensen VG. Storage of mixtures for total parenteral nutrition III. Stability of vitamins in TPN mixtures. *Journal Of Clinical and Hospital Pharmacy* 1984; 9: 293-301.
34. Dahl GB, Jeppsson RI, Tengborn HJ. Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. *Journal Of Clinical and Hospital Pharmacy* 1986; 11: 271-279.
35. Such A, Sánchez C, Gomis P, Herreros de tejada A. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; 24: 1-9.
36. Gomis P, Miguélez S, Navarro JA, Estenoz J, Alegre E, Moreno JM, Zannuy MA, León-Sanz M. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral: comparación de bolsas multicapa frente a unicapa. *Nutr Hosp* 1996; 11: 259-264.
37. Bara B, Serna J, García L, López C, Arroyo C, Cardona D, Bonal J. Estudio de la estabilidad de la vitamina C en presencia de cobre, en mezclas de nutrición parenteral en bolsas multicapa. *Nutr Hosp* 1995; 10 (suppl. 1): 41(S).
38. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, Sierro C, Genton L, Kyle UG, Pichard C. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *J Parent Ent Nutr* 2002; 26 (5): 310-6.
39. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Richard C. Assessment of Ascorbic Acid Stability in Different Multilayered Parenteral Nutrition Bags: Critical Influence of the Bag Wall Material. *J Parent Ent Nutr* 2005; 29 (2): 125-30.
40. Vázquez R, Hoang MDL, Martin J et al. Simultaneous quantification of water-soluble and fat-soluble vitamins in parenteral nutrition admixtures by HPLC-UV-MS/MS. Vazquez R, Hoang MDL, Martin J et al. *European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2009; 15 (2): 28-35.
41. Billion Rey F, Guillaumont M, Frederich A, Aulanger G. Stability of fat-soluble vitamin A (retinol palmitate), E (tocopherol acetate) and K1 (phyloquinone) in total parenteral nutrition at home. *JPEN* 1993; 17: 56-60.
42. Wighton E, Cosslett AG. The Effect of Light and Temperatura on Parenteral Lipid Emulsions and Vitamin Stability. The 25th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Póster. Sept-2003.
43. Haas C, Genzel-Boroviczény O, Koletzko B. Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 906-12.
44. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr* 2000; 19 (5): 339-42.
45. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, Sierro C, Genton L, Kyle UG, Pichard C. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *JPEN* 2002; 26 (5): 310-6.
46. Martens HJM. Stability of vitamins in TPN. *Clinical Nutrition* 1988; 7 (suppl. 1): 74.
47. Guidetti M, Sforzini A, Bersani G, Corsini C, Grossi G, Zolezzi C, Fasano C, Pironi L. Vitamin A and vitamin E isoforms stability and peroxidation potencial of all-in-one admixtures for parenteral nutrition. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78 (3): 156-166.
48. Montero CG, Vílchez T, Atienza M. Estabilidad de riboflavina y piridoxina en nutrición parenteral. *Revista SEFH* 1990; 1: 25-8.
49. Almodóvar MJ, Hernández MV, León-Sanz M, Ortuño B, Estenoz J, Negro E et al. Estabilidad del ácido fólico y vitamina B12 en NPT. *Nutr Hosp* 1991; 6 (4): 249-253.
50. Montero CG, Vílchez T, Cantabrana F, Atienza M. Stability of thiamine in parenteral nutrition fluids. *J Clin Nutr Gastroenterology* 1990; 5 (2): 89-93.
51. Kearney MCJ, Allwood MC, Neale T, Hardy G. The stability of thiamine in total parenteral nutrition mixtures stored in EVA and in multi-layered bags. *Clin Nutr* 1995; 14: 295-301.
52. Fernández A, Izquierdo E, Gomis P, Moreno JM, Valero MA, León-Sanz M. Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Nutrición Hospitalaria*. En prensa.
53. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr* 1995; 126 (5 Pt 1): 785-790.

54. Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, Winterbourn CC, Graham P, Sanderson KJ et al. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. *Acta Paediatr* 1996; 85 (9): 1116-1122.
55. Basu R, Muller DP, Papp E, Merryweather I, Eaton S, Klein N, et al. Free radical formation in infants: the effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (7): 1091-1095.
56. Picaud JC, Steghens JP, Auxenfans C, Barbieux A, Laborie S, Claris O. Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: a pilot study. *Acta Paediatr* 2004; 93 (2): 241-245.
57. Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P. Protecting solutions of parenteral nutrition from peroxidation. *JPEN* 1999; 23 (2): 104-108.
58. Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 (3): 363-369.
59. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie JC. In preterm neonates, is the risk of developing bronchopulmonary dysplasia influenced by the failure to protect total parenteral nutrition from exposure to ambient light? *J Pediatr* 2007; 151 (2): 213-214.
60. Sherlock R, Chessex P. Shielding parenteral nutrition from light: does the available evidence support a randomized, controlled trial? *Pediatrics* 2009; 123 (6): 1529-1533.
61. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Gow A, Lavoie J, Chessex P. Photoprotection of Parenteral Nutrition Enhances Advancement of Minimal Enteral Nutrition in Preterm Infants. *Seminars in Perinatology* 2006; 30 (3): 139-145.
62. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Gow A, Lavoie J, Chessex P. Impact of shielding parenteral nutrition from light on routine monitoring of blood glucose and triglyceride levels in preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94 (2): F111-5. Epub 2008 Jul 23.
63. Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, Fasano MC, Paganelli F, Merli C et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition* 2003; 19 (9): 784-788.
64. Steger PJ, Muhlebach SF. Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsions and all-in-one admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. *JPEN* 2000; 24 (1): 37-41.
65. Balet A, Cardona D, Jane S, Molins-Pujol AM, Sanchez Quesada JL, Gich I et al. Effects of multilayered bags vs ethyl-vinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28 (2): 85-91.
66. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001; 90 (3): 242-249.

[r e v i s i ó n]

Interrelación fármaco-nutriente en la nutrición enteral

G. Piñeiro Corrales

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Palabras clave

interacciones fármaco-nutrición enteral, nutrición enteral, administración medicamentos por sonda, administración medicamentos, interacciones farmacocinéticas

>> RESUMEN

La nutrición enteral a través de sonda enteral (nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, gastrostomía, yeyunostomía), es el método idóneo de soporte nutricional para pacientes que tienen funcionando el tracto gastrointestinal y necesitan cubrir sus requerimientos nutricionales diarios bien con una dieta completa o complementaria a una dieta insuficiente por vía oral ó parenteral. Cuando los pacientes no pueden tragar con seguridad esta vía de administración también es utilizada para la administración de medicamentos. En este trabajo se analizan los factores que intervienen cuando se administra concurrentemente la nutrición enteral y la medicación, considerando todos los aspectos relacionados con la administración, absorción y eficacia terapéutica tanto del tratamiento farmacológico como nutricional. Se

realiza una revisión de las interacciones de mayor complejidad y relevancia que pueden afectar a la evolución del paciente como consecuencia de la alteración de la absorción de los nutrientes y farmacocinética de los fármacos ocasionando pérdida de eficacia del fármaco y/o toxicidad. Se analizan los factores implicados en la interrelación entre medicamento y nutriente, que incluyen: el paciente y su situación clínica, la composición de la nutrición enteral, el medicamento, la vía, lugar de acceso y método de administración de la nutrición enteral. Se analiza como la presencia de desnutrición y obesidad pueden modificar la respuesta a los medicamentos.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 125-137

Key words

Drug-enteral nutrition interactions, enteral nutrition, drug administration through a feeding tube, pharmacokinetic interactions

>> ABSTRACT

Enteral nutrition through a feeding tube (nasogastric, nasoduodenal, nasojejunal, gastrostomy, jejunostomy) is the ideal method for nutritional support in patients with functioning gastrointestinal tract and need to cover their daily nutritional demands by a complete diet or a diet supplementing an insufficient oral or parenteral diet. When a patient cannot swallow safely, this administration route is also used to administer the medications. In this work, we analyze the factors implicated in concurrent administration of enteral nutrition and the medication, considering all the issues related with the administration, absorption, and therapeutic efficacy,

both of the pharmacological and nutritional therapies. A review is done on the more complex and relevant interactions that may affect the patient's clinical course as a consequence of the impairment of nutrients absorption and the pharmacokinetics of the drugs, which may lead to loss of efficacy and/or toxicity of the drug. We analyze the factors implicated in the interrelationship between drug and nutrient, which include: the patient and his/her clinical status, the composition of the enteral nutrition, the drug, the route, the access site and the administration method of enteral nutrition. We analyze how the presence of hyponutrition and obesity may modify the response to the drugs.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 125-137

Correspondencia

G. Piñeiro Corrales. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra. E-mail: guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

>>INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral (NE) es la técnica más adecuada para la alimentación de los pacientes que no pueden satisfacer sus necesidades nutricionales por vía oral¹, en estos últimos 15 años, se ha posicionado como el soporte nutricional estándar frente a la Nutrición Parenteral (NP) siempre que el tubo digestivo sea funcional y seguro^{2,3}. Los avances tecnológicos han permitido ampliar considerablemente la cantidad de pacientes que pueden recibir NE, haciendo posible administrar NE a una gran variedad de pacientes en numerosos y diferentes ámbitos. Una de las ventajas de la NE deriva de su administración ya que favorece la posibilidad de realizar NE en el domicilio del paciente (NED).

La administración de la NE conjuntamente con el tratamiento farmacológico del paciente también ofrece ventajas frente a la administración parenteral:

Ventajas de administrar la medicación por sonda enteral versus parenteral
<ul style="list-style-type: none">– Reducción de riesgos y complicaciones asociados a la vía Parenteral (flebitis, infección nosocomial,...).– Facilita el alta domiciliaria con nutrición enteral ambulatoria, lo que repercute en una mejor calidad de vida.– Menor coste de adquisición, preparación y administración.

Sin embargo, no es una vía exenta de complicaciones⁴:

- Obstrucción de la sonda debida a una formulación o técnica de administración incorrectas. Cuando la administración postpilórica se realiza con sondas de pequeño calibre, será necesario tener especial precaución en la administración de formulaciones de medicamentos con elevada viscosidad.
- Mala tolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, distensión). Diferentes trabajos consideran la medicación como responsable directa del 60% de los episodios de diarrea ocurridos en estos pacientes.
- Interacciones de la nutrición enteral con medicamentos o con la sonda.

- Desconocimiento de la tolerancia y biodisponibilidad del medicamento al administrarlo directamente en yeyuno.

Todas estas complicaciones son la causa de que en ocasiones se prefiera recurrir a la vía parenteral para asegurar la eficacia del tratamiento. Por ello es importante ante la instauración de una nutrición enteral, estudiar la interrelación entre la NE y el tratamiento farmacológico, con la finalidad de disminuir las complicaciones derivadas de su administración y asegurar la eficacia del tratamiento farmacológico.

La población geriátrica es el grupo de pacientes que mayoritariamente precisan NE bien como dieta completa o complementaria a una dieta insuficiente para cubrir sus requerimientos nutricionales. Estos pacientes están polimedica-dos como consecuencia de las patologías crónicas que padecen (neurológicas, neoplásicas,...). Diferentes estudios muestran que la media de medicamentos administrados a esta población oscila entre 4 y 8 fármacos. Estos tratamientos son susceptibles de ser administrados por vía oral conjuntamente con NE o por sonda enteral (SE: nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, gastrostomía, yeyunostomía). Por ello, en estos últimos años, es en esta población donde se han realizado más investigaciones^{5,6} centradas en la interrelación entre soporte nutricional y tratamiento farmacológico. En la tabla I se resumen los factores que influyen en las interacciones en el anciano.

Las interrelaciones entre la nutrición enteral y el tratamiento farmacoterapéutico van más allá de la tradicional clasificación de las interacciones entre fármaco y nutriente (IFN) ya que incluyen

TABLA I. FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE EN EL ANCIANO

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">– Cambios fisiológicos del envejecimiento.– Alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.– Pluripatología– Polifarmacia.– Dietas selectivas y orientadas a patologías.– Malnutrición.– Demencia.– Alcoholismo. |
|---|

también el estado nutricional del paciente y su situación medico-quirúrgica.

El estado nutricional, la patología del paciente y la interacción bidireccional nutriente-medamento pueden alterar la eficacia y efectos adversos de los medicamentos, así como el proceso natural de la nutrición, causando déficit o acumulación de algún nutriente. De ahí que los factores íntimamente relacionados con las interrelaciones medicamento-nutriente (IRMN) son:

- El paciente y su situación clínica.
- La dieta o el soporte nutricional. Los nutrientes aparte de sus propiedades nutritivas presentan también propiedades farmacológicas y al igual que los fármacos su respuesta está influida por la dosis, la vía, el método de administración y la diana terapéutica establecida⁷.
- El medicamento, o sea el principio activo (fármaco) con sus excipientes.

La falta de respuesta a un tratamiento, la aparición de síntomas inesperados o un empeoramiento clínico pueden ser la consecuencia última de una de estas interrelaciones. En algunas ocasiones son fácilmente predecibles o reconocibles; sin embargo, en otras es necesario un profundo conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, de la fisiología de la nutrición y de los requerimientos nutricionales, así como del efecto de ciertas patologías sobre la disponibilidad de los nutrientes.

Por ello uno de los aspectos más estudiados son las interacciones entre fármaco y nutrición (IFN). La necesidad de cuantificar el resultado de estas interacciones se centra principalmente en su predicción temprana ya que la falta de respuesta a un tratamiento, la aparición de síntomas inesperados o un empeoramiento clínico pueden ser la consecuencia última de las mismas. En esta línea las directrices de las Agencias Europeas y de Estados Unidos para la evaluación de medicamentos recomiendan que se realicen estudios de interacciones (IFN) entre el fármaco en investigación y los alimentos durante las fases II/III del ensayo clínico, si bien estos estudios se realizan en pacientes diana seleccionados para un ensayo clínico en particular y que no se asemeja a las condiciones habituales del paciente subsidiario

de un soporte nutricional (edad, estado nutricional, patologías concomitantes...).

Una prueba de la importancia que las interacciones tienen dentro del conjunto del tratamiento terapéutico y nutricional son los criterios de la JCAHO⁸ (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) que incluyen entre sus estándares de calidad y criterios de acreditación docente paciente en las instituciones sanitarias, la existencia de programas de detección de interacciones e información al paciente.

>> CONCEPTOS BÁSICOS DE INTERACCIONES Y CLASIFICACIÓN

Existen diferentes definiciones acerca de las interacciones entre fármaco y nutrición, según Mariné et al.⁹, las interacciones podrían clasificarse en función de cuál de los sustratos, medicamento, alimento o ambos, ve modificado su comportamiento por la presencia del otro. Así, se pueden considerar dos posibilidades:

- I. Las IAM se producen cuando los alimentos alteran el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico del medicamento y, por tanto, su actividad terapéutica. En este sentido, puede producirse riesgo de toxicidad o de ineficacia terapéutica, según se potencie o disminuya el efecto farmacológico. Pero también puede producirse una respuesta farmacológica distinta a la deseada o un retraso en la aparición de los efectos farmacológicos.
- II. Las IMA se producen cuando los medicamentos modifican la absorción y utilización de nutrientes, hecho importante a tener en cuenta en pacientes crónicos y en poblaciones desnutridas.

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN, *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) ha definido una IMN (Interacción Medicamento-Nutrición) como “un acontecimiento que ocurre cuando la disponibilidad de los nutrientes es alterada por una medicación o cuando se altera el efecto de un fármaco o se produce una reacción adversa a causa de la ingesta de nutrientes”¹⁰. En esta definición también se incluyen aquellas interacciones que ejercen los medicamentos sobre los nutrientes. Ambos comparten muchas propiedades físico-

químicas y rutas metabólicas comunes, por lo que los medicamentos pueden afectar a la utilización de nutrientes en cualquiera de los procesos fisiológicos o metabólicos relacionados con la nutrición, pudiendo ocasionar deficiencias nutricionales y alterar el estado nutricional del paciente. Ésta es una definición amplia que abarca muchos tipos y potenciales mecanismos de interacción entre fármacos y nutrientes.

Como consecuencia de estas interacciones los resultados clínicos (eficacia del soporte nutricional, toxicidad y/o respuesta farmacológica) se verán alterados en mayor o menor grado.

Existen diferentes categorías y terminologías¹¹ para clasificar las IFN, para estructurar el tema hemos optado por:

A. *Interacciones ex vivo:*

1. Interacciones físico-químicas, implicadas en la compatibilidad y administración de medicamentos en nutrición enteral.
2. Interacciones o incompatibilidades farmacéuticas.

B. *Interacciones in vivo:*

1. Interacciones farmacocinéticas.
2. Interacciones farmacodinámicas.

C. *Efecto del estado nutricional sobre los medicamentos:*

1. Desnutrición.
2. Obesidad.

>>A. INTERACCIONES EX VIVO

A.1. Interacciones físico-químicas

Se incluyen en este tipo de interacciones aquellas que suponen una inactivación biofarmacéutica ex vivo, e indican que se producen por contacto físico con la NE, en el sistema de administración o en el contenedor o durante el proceso de la administración de la NE. Pueden dar lugar a la alteración de las características físicas de la fórmula de NE o del fármaco. El resultado de las mismas es una disminución en la cantidad de medicamento o de nutriente que se absorbe.

La utilización de sondas de alimentación como sistema de administración de fármacos incre-

menta el riesgo de interacciones entre el fármaco, la dieta enteral y la sonda de alimentación. Las interacciones físico-químicas pueden suponer un problema importante cuando se mezclan los fármacos y la NE. Diversos estudios han evaluado la compatibilidad física entre los distintos fármacos en forma líquida (elixires, soluciones, suspensiones) y fórmulas de NE.

El riesgo de que se produzca una interacción física depende tanto del fármaco como de la fórmula de NE. La presencia de complejos de proteínas (proteína intacta, proteína no hidrolizada, aminoácidos libres) parece ser una propiedad crítica para la determinación del riesgo de aparición de una interacción física. Las fuentes de proteínas (caseinato, soja, proteína de suero lácteo), el contenido en fibra y la dilución de la fórmula de NE pueden afectar el riesgo de aparición de interacciones físicas con los fármacos. Los factores más importantes a tener en cuenta cuando se administran fármacos en forma líquida son:

- a) **el pH:** El contacto de la NE con soluciones de pH < 3,5 (fluoxetina solución, zidovudina, haloperidol gotas...), o bien > 10 (almagato suspensión, aminofilina solución...) precipita las proteínas y consecuentemente obstruye la sonda¹².
- b) **Localización distal de sonda:** La liberación del medicamento y su interacción con el medio es diferente en función del pH, así en el estómago este varía entre 1-2, en duodeno y yeyuno oscila entre 5,5 en la superficie de las vellosidades intestinales y 6-7 en la luz intestinal.
- c) **los componentes de base,** especialmente los jarabes acuosos, los que contienen sorbitol, polietilén glicol y otros excipientes utilizados para favorecer la solubilidad del fármaco, los elixires que contienen alcohol o los productos basados en aceites. Diferentes estudios nos indican que los fármacos con formas de administración líquidas han demostrado producir efectos indeseables (formación de precipitados y grumos) con al menos una fórmula de NE¹³⁻¹⁶.
- d) **Quelación y/o Complejación:** la presencia de cationes y aniones son susceptibles de reaccionar químicamente entre sí y formarse complejos insolubles con Fe, Zn, Ca. Ej. fluorquinolo-

nas, sucralfato, bifosfonatos, tetraciclinas, fenitoína¹⁷. Las fibras solubles tienden a formar geles; por lo tanto, el riesgo de interacciones indeseables entre los fármacos y las fórmulas de NE que contienen estas fuentes de fibra puede ser mayor que con el polisacárido de soja. Los datos sugieren que la desnaturalización de las proteínas, especialmente de los caseinatos, puede ser responsable de la mayoría de las incompatibilidades físicas producidas cuando las fórmulas enterales interactúan con fármacos con formas de administración líquidas.

- e) **Adsorción y/o precipitación:** Se pueden adsorber a la sonda y/o equipo de administración y/o contenedor de NE. Ej.: warfarina, amlodipino...
- f) **El tiempo, la temperatura y la duración de la exposición** entre sí. Este último factor es una razón por la que la mezcla de fármacos con la NE es muy diferente de la infusión secundaria a través de un puerto en Y.

Por todo ello la adicción de medicamentos directamente a la NE no está aconsejada, debido a que no están evaluados todos los factores que influyen en la biodisponibilidad del medicamento¹⁸.

A2. Interacciones o incompatibilidades farmacéuticas

La alteración de determinadas formas de dosificación puede aumentar o disminuir drásticamente la biodisponibilidad del fármaco y desencadenar efectos adversos o, por el contrario, destruir el ingrediente activo.

Como norma general, no deben triturarse o disolverse las formas farmacéuticas especiales como las de acción prolongada y de liberación sostenida o retardada que contienen varias dosis en un comprimido o cápsula equivalente a varias dosis diarias^{19,20}. Estas formas están diseñadas para liberar el fármaco de forma lenta en el tubo digestivo, con frecuencia durante periodos de 12 a 24 horas. Su trituración puede dar lugar a la liberación inmediata de toda la dosis de fármaco, incrementando el riesgo de toxicidad o de eficacia inadecuada. Es necesario distinguir entre los medicamentos con cubierta entérica y cubierta pelicular. Los medicamentos con cubierta entérica constitu-

yen otra forma farmacéutica especial que generalmente no debe alterarse antes de la administración. La cubierta está diseñada para proteger el fármaco de la destrucción por el ácido gástrico o para proteger el estómago de la irritación causada por el fármaco. Cuando se altera la cubierta aplastando el comprimido o disolviéndolo en agua, es probable que se produzcan efectos adversos. En el primer caso, el fármaco es destruido por exposición al ácido gástrico y el paciente recibe menos dosis de la deseada, haciendo por lo tanto más probable el fracaso terapéutico. La irritación gástrica secundaria a la retirada de la cubierta protectora de los comprimidos puede también ocasionar fracaso del tratamiento si el paciente experimenta náuseas y vómitos. La cubierta pelicular se utiliza para facilitar la deglución de los comprimidos o para enmascarar un sabor desagradable, pero no confiere características especiales como la cubierta entérica. Si se trituran estos comprimidos, el resultado no tiene por qué ser la alteración de la actividad del fármaco o un aumento del riesgo de efectos adversos. Lo que sí puede ocurrir, si se tritura la cubierta pelicular, es que se generen partículas sólidas que obstruyan la sonda de nutrición.

Las formas farmacéuticas sublinguales se diseñan para que se disuelvan bajo la lengua con el fin de ser absorbidas a través de la mucosa oral. Esta vía de administración evita la exposición del fármaco a las enzimas de la mucosa entérica y del retículo endoplásmico (p. ej.: citocromo P450) y a los transportadores (p. ej.: p-glucoproteínas y polipéptidos transportadores de aniones), eliminando por lo tanto el efecto del metabolismo pre-sistémico sobre el fármaco. Asimismo, el flujo sanguíneo no atraviesa el hígado, eliminándose así los efectos de las enzimas hepáticas como las del citocromo P450. Las dosis sublinguales son normalmente pequeñas comparadas con las orales y no es probable que la administración de estas formas farmacéuticas a través de la sonda de NE pueda constituir un tratamiento adecuado. Las partículas contenidas en las formas microencapsuladas no deben triturarse, si se administran a través de una sonda de mayor calibre, como una sonda de gastrostomía.

Las fórmulas de administración líquidas son preferibles, pero también se deben tomar precauciones por pH, viscosidad de soluciones oleosas, ya que podría pegarse a la sonda y no absorberse por excesiva osmolaridad y contenido en sorbitol.

Be aware

Analiza con el farmacéutico:

- Interacciones fármaco-nutrientes.
- Interacciones entre fármacos.
- Contraindicaciones de los medicamentos.
- Dosificación adecuada.
- Riesgo de obturación de la sonda.
- Vía de administración más idónea.

Water only-Utilice Siempre Agua:

- Utilizar únicamente Agua para diluir la medicación.
- Pasar siempre Agua después de cada administración de nutrición.
- Pasar siempre Agua antes y después de cada administración de medicación y en función de las necesidades del paciente.
- Utilice sólo Agua: no utilice ni bebidas carbonatadas, jugos, café u otros líquidos.

Administración de medicamentos:

- Asegúrese de que el emplazamiento de la sonda permite administrar medicación de forma segura.
- No mezcle nunca medicamentos.
- No mezcle nunca los medicamentos con la fórmula nutricional.
- Espacie en el tiempo (> 30 min.) los medicamentos que no deben administrarse en la misma toma.

Recuerde trazar el diagrama de flujo de la medicación:

- Identificar paciente.
- Comprobar Medicación-Paciente.
- Verificar dosis e intervalo dosificación.
- Utilizar la jeringa de administración enteral.
- Utilizar el puerto de medicación del sistema de administración o de la sonda.

Establezca protocolos basados en la evidencia:

- Siga los protocolos establecidos para la dispensación de medicación.
- Siga las Guías/recomendaciones de las sociedades expertas.

Figura 1. Adaptación poster recomendaciones ASPEN para la administración de medicamentos a través de sonda.

Las formas de dosificación líquidas pueden presentar una alta osmolalidad y dar lugar a diarrea o calambres. La osmolalidad de los líquidos orales pueden exceder los 1.000 mOsm/kg. La dilución de los productos hiperosmolares con agua antes de la administración reduce la osmolalidad y puede reducir el riesgo de intolerancia gastrointestinal. Los edulcorantes, como el manitol, la sucrosa y el sorbitol, se utilizan en muchas formas farmacéuticas líquidas y pueden contribuir al aumento de la osmolalidad. El sorbitol es particularmente problemático porque la dosis diaria acumulada a partir de fármacos líquidos puede llegar a ser de 20 a 50 g²¹. Una cantidad diaria de sólo 5 a 10 g de sorbitol es suficiente para que una

proporción considerable de individuos experimente hinchazón abdominal y flatulencia²².

Para evitar este tipo de interacciones es imprescindible estudiar la técnica de administración de medicamento a través de sonda. Si bien tanto las técnicas de administración como las complicaciones de la nutrición enteral están ampliamente documentadas, no ocurría lo mismo con la administración de medicamentos a través de SE, para lo cual *no existía uniformidad de criterios en cuanto a las técnicas de administración y preparación del medicamento*.

En ese sentido es de gran relevancia las recomendaciones realizadas por ASPEN este año y que se resumen en el poster BE AWARE (fig. 1) en el que se pone de manifiesto de manera clara los criterios a tener en cuenta para realizar la administración de medicamentos a través de sonda enteral, así como la guía publicada en Nutrición Hospitalaria²³ que recoge todos los aspectos relacionados con la preparación y administración de la mayoría de los medicamentos comercializados en España.

>>B. INTERACCIONES *IN VIVO*

B1. Interacciones farmacocinéticas

La NE puede actuar modificando alguna de las etapas de la farmacocinética del medicamento tras su administración, provocando un cambio en su actividad terapéutica (aumentándola, disminuyéndola, o retrasándola). Son las producidas a nivel de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los ancianos son el grupo de población más afectado por este tipo de interacciones como consecuencia de las alteraciones farmacocinéticas que tienen lugar en el proceso de envejecimiento. En la tabla II se muestran los factores que intervienen en las interacciones fármaco-nutriente. En la tabla III se muestran aquellas interacciones que tienen lugar por diferentes mecanismos de acción y que causan deficiencias de micronutrientes en el anciano.

a) **Absorción.** La mayoría de las interacciones clínicamente importantes tienen lugar en el proceso de absorción. La absorción está directamente relacionada con las interacciones físico-químicas, ya que interfieren la absorción de fármacos, por ello deben estudiarse conjuntamente.

TABLA II. ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL ENVEJECIMIENTO	
Cambio fisiológico	Proceso afectado
Reducción de la producción de ácido gástrico Reducción de la tasa de vaciado gástrico Reducción de la movilidad gastrointestinal Reducción de flujo sanguíneo gastrointestinal Reducción de la absorción superficial	Absorción
Disminución de la masa total del organismo Incremento del porcentaje de grasa corporal Disminución del porcentaje de agua corporal Disminución de albúmina plasmática Disminución de gasto cardíaco Disminución de flujo cerebral	Distribución
Reducción de la masa del hígado Reducción del flujo sanguíneo hepático Reducción de la capacidad metabólica hepática	Metabolismo
Disminución de la filtración glomerular Disminución de la función tubular Disminución del flujo sanguíneo renal Disminución tamaño riñón.	Excreción

La absorción de medicamentos y nutrientes en el tracto gastrointestinal generalmente se realiza por difusión pasiva; además existen en la mucosa gastrointestinal mecanismos de trans-

porte específicos²⁴ para fármacos y nutrientes. En la tabla IV se muestran los fármacos afectados. Dichos transportadores median la absorción intestinal de aminoácidos, oligopeptidos monosacáridos, ac. monocarboxílicos, fosfatos, vitaminas hidrosolubles. Estos transportadores juegan un importante papel fisiológico en el grado de absorción de estos nutrientes y su absorción puede verse afectada por la concomitante presencia de diferentes fármacos. Otros transportadores como P-glycoprotein (PGP) actúan como bombas de eflujo, utilizan ATP para transportar moléculas en contra de gradiente de concentración. Los nutrientes pueden interactuar con fármacos por inhibir o inducir P-glycoprotein.

La mayoría de los medicamentos son ácidos y bases débiles que se absorben por **difusión pasiva**, siempre en forma soluble y no ionizada. Su absorción está condicionada por: 1) las propiedades físico-químicas del fármaco (solubilidad, lipofilia, pKa y tamaño molecular. 2) por el medio intestinal (secreciones, flora, funcionalidad y morfología de mucosa intestinal. Así, cualquier modificación en el medio, según diferentes mecanismos, conlleva una alteración en la biodisponibilidad del medicamento, bien sea disminuyendo, aumentando o retardando la absorción.

TABLA III. INTERACCIONES QUE CAUSAN DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES EN EL ANCIANO		
Fármaco	Nutrientes deficientes	Mecanismo
Anticoagulantes orales	Vitamina K	Inhiben el efecto de la vitamina K
Antiácidos	Fosfato	Quelación
	Tiamina	Alteración del pH intestinal
Antiinflamatorios	Vit. C	Deficiente absorción
Colchicina	Vit B12, Ca, Fe, K, Na	Deficiente absorción
Colestiramina, colestipol	Vit A, B, D, K, Fe	Disminución de la absorción
Corticosteroide	Vit. D	Aumento del catabolismo
Fenitoina	Ca, Mg	Mala absorción
Fenobarbital	Folato, Ca, Mg, Vit. D	Deficiente absorción
Furosemida	Ca, Mg, K, Na,	Aumento de catabolismo
	Tiamina	Incrementa la eliminación
Hidroclorotiacida	Zn, K, Mg	Incrementa la eliminación
Hidralacina	Vit. B6	Aumento de los requerimientos
Isoniazida	Vit. B6	Aumento de los requerimientos
Laxantes	Vit. D, Ca	Deficiente absorción.
Litio	Cu, Na	Deficiente absorción
Metformina	Vit. B12	Deficiente absorción
Tetraciclinas	Ca, Fe, Mg, Zn, Vit. C	Quelación y deficiente absorción
Trimetropin-sulfametoxazol	Ac. fólico	Depleción de depósitos Interferencia en metabolismo

TABLA IV. CLASES DE FÁRMACOS QUE SE ABSORBEN A TRAVÉS DE TRANSPORTADORES INTESTINALES

Clases	Fármacos
Absorción mediante transportadores de aminoácidos.	Gabapentina, metildopa, cicloserina, baclofeno, levodopa.
Absorción mediante transportadores de oligopéptidos.	Cefalosporinas, captoprilo, lisinoprilo. Inhibidores de trombina.
Absorción mediante transportadores de fosfato.	Fosfomicina, foscarnet.
Absorción mediante transportadores de ac. monocarboxílico.	Ac. Salicílico, Ac. benzoico.

Se citan como ejemplos conocidos y mecanismos fundamentales:

- **Cambios en el pH gastrointestinal.** La presencia de NE en el estómago produce un aumento del pH intragástrico. El estómago vacío tiene un pH de 1, aumentando entre 2,5 y 3,5 con la presencia de NE, lo que favorece la solubilidad de diferentes medicamentos como el saquinavir y por tanto su absorción. Para fármacos de carácter ácido, puede disminuir su absorción, pues aumenta la cantidad de forma ionizada. En aquellos fármacos de naturaleza básica débil, su absorción en estómago puede mejorar, pues al aumentar el pH de éste, aumenta la proporción de la forma no ionizada, respecto al ayuno.
- **Situación distal de la sonda.** Si la sonda es transpilórica o una yeyunostomía, estamos ante una nueva vía de administración de medicamentos, ya que obviamos la capacidad de disgregación y disolución del estómago, así como un tramo de superficie absorptiva intestinal. Además, la administración de soluciones de elevada osmolaridad o con alto contenido en sorbitol por esta vía puede provocar diarrea osmótica, por lo que el medicamento se debe ya administrar disuelto y en un medio isotónico al jugo intestinal. En la literatura ya están apareciendo estudios que evalúan la biodisponibilidad por esta vía. Mientras no se disponga de formulaciones preparadas para la administración por sonda, o de estudios de biodisponibilidad,

se aconseja el uso de las guías publicadas, que indican la forma farmacéutica de partida que se debe elegir, como se debe modificar y la técnica de administración más conveniente. Estas guías están orientadas a facilitar la absorción y tolerancia del medicamento y a evitar interacciones con la nutrición enteral.

- **Efecto en la velocidad de vaciamiento gástrico y motilidad intestinal.** La presencia de alimentos incrementa la motilidad gastrointestinal (TGI), por lo que origina un aumento en la absorción de los medicamentos por una rápida disolución y por un mayor contacto de las moléculas de los mismos con el epitelio intestinal, pero también puede reducir la absorción, ya que se aumenta la velocidad de tránsito a través del TGI. Las secreciones gastrointestinales (ácidas, enzimáticas, biliares) aumentan con la ingesta de alimentos, y su efecto en la absorción va a depender de la naturaleza ácida o básica y lipofílica del medicamento, y de su formulación, ya que se modifican los parámetros farmacocinéticos.
- **Adsorción de medicamentos o quelación de los mismos:** Son ejemplos conocidos tetraciclinas y calcio, ciprofloxacino y cationes de la dieta, fibra y lovastatina; fibra y digoxina se disminuye su absorción un 20%, al igual que se reduce la biodisponibilidad de la tiroxina.. Una interacción, que incluye fenómenos de complejación y de disminución de la solubilidad, se produce entre la fenitoína y la nutrición enteral.
- **Interrelación de la farmacoterapia y NE en diferentes situaciones clínicas que afectan la absorción y tolerancia de NE.** Aquellas patologías que afecten al tracto gastrointestinal pueden condicionar la biodisponibilidad de medicamentos ya que la mayoría de los medicamentos se absorben a este nivel, entre ellas citaremos: Gastroparesia, íleo paralítico (IP), diarrea.
- **Influencia de la farmacoterapia sobre la gastroparesia:** La principal influencia neural en la motilidad del estómago proximal es el sistema inhibitorio vagal, mientras que en el distal están implicadas fibras

vagales y simpáticas. La colecistokina inhibe las contracciones gástricas proximales, y la gastrina tiene también un efecto enlentecedor, aunque incrementa la actividad motora antral.

Numerosos fármacos pueden interferir en el vaciado gástrico:

- Fármacos del sistema cardiovascular: sales de potasio disminuyen el vaciado gástrico. La dopamina intravenosa enlentece el vaciado gástrico, y la L-dopa oral disminuye el vaciado de un alimento semi-sólido. Los calcio-antagonistas parecen tener poco efecto sobre el vaciado gástrico.
- Fármacos del sistema respiratorio: Los agonistas beta-adrenérgicos, como el isoproterenol, disminuyen el vaciado gástrico. Las xantinas causan relajación del esfínter esofágico inferior y estimulan la secreción gástrica.
- Fármacos gastrointestinales: Los fármacos con actividad anticolinérgica, causan relajación muscular e inhiben la motilidad gástrica.
- La metoclopramida aumenta la liberación de acetilcolina intestinal. Causa relajación gástrica y aumenta la frecuencia y amplitud de las contracciones gástricas propulsivas.
- Psicofármacos: Los sedantes pueden disminuir el vaciado gástrico, con una disminución de la motilidad gastrointestinal que acompaña la somnolencia y el sueño. Del mismo modo, la actividad anticolinérgica de algunos antihistamínicos (ej: difenhidramina), antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas inhiben la motilidad gástrica y enlentecen el vaciado gástrico. La ansiedad influye en muchas alteraciones de la motilidad intestinal, por este motivo con frecuencia se asocia el tratamiento de anticolinérgicos con ansiolíticos.
- Analgésicos opiáceos: La morfina y otros analgésicos opiáceos aumentan el tono del músculo liso gastrointestinal, interfieren con los movimientos peristálticos normales, y disminuyen la velocidad de vaciado gástrico.

La disminución de la velocidad del vaciamiento gástrico puede ocasionar concentraciones subterapéuticas de fármacos en los tejidos, sobretudo si se trata de fármacos con vida media corta, susceptibles de ser degradados en el estómago.

- **Influencia de la farmacoterapia sobre el íleo paralítico:** En el IP, a causa de la alteración del peristaltismo intestinal, que impide la progresión correcta de los nutrientes a través del tracto digestivo, hay una limitación total o parcial para la NE. La farmacoterapia tiene una influencia directa en distintos aspectos:
 - Analgesia: En general los analgésicos utilizados, son opioides, que influyen sobre la motilidad intestinal en el postoperatorio. Los avances en anestesia con fármacos de corta acción (ej: *propofol*), junto con nuevos opioides de acción corta (*remifentanilo*), pueden mejorar la motilidad intestinal. El *alvimopan*²⁵, ha mostrado reducir el IP, con un mantenimiento satisfactorio de la analgesia, y que tras la administración oral actúa sobre los receptores del tracto gastrointestinal, acelerando la recuperación de la función gastrointestinal, este Actualmente se investiga en fármacos agonistas opioides sobre los receptores kappa.
 - Anestesia: El bloqueo epidural torácico continuo (> 24 h), con anestésicos locales, disminuye el IP en comparación con la administración de opioides sistémicos.
- **Influencia de la farmacoterapia sobre la diarrea:** No existe apenas información referente a la influencia de la diarrea sobre la eficiencia en la absorción de fármacos. La biodisponibilidad de fármacos se ve poco afectada ya que en general los medicamentos se absorben por difusión pasiva en la porción proximal del intestino delgado, lo si puede verse afectada es la velocidad de absorción, sobre todo en formas farmacéuticas con cubierta entérica o de acción retardada.
- b) **Distribución:** Cuando el fármaco se encuentra en la circulación general, debe distribuirse para llegar a su lugar de acción, y posteriormente ser metabolizado y excretado.

Los fármacos circulan por el torrente sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina), pero la fracción libre es la forma activa, siendo la única que puede ser metabolizada y excretada. Un nutriente puede desplazar al medicamento de su unión a proteínas plasmáticas. Así, la administración de lípidos puede provocar un aumento de ácidos grasos libres que pueden desplazar al medicamento de su unión a proteínas. Además, la alteración del equilibrio hídrico que produce, puede aumentar el volumen de distribución de medicamentos como la gentamicina²⁶. Otra posibilidad es la competencia en la barrera hematoencefálica entre el transportador de levodopa y los aminoácidos, reduciéndose la concentración de levodopa en biofase.

Fármacos básicos como la imipramina, lidocaina y propranolol pueden tener disminuida la concentración de fármaco libre o activo como consecuencia de su unión a la alfa-1-glicoproteína ácida, proteína que esta incrementada en pacientes ancianos, especialmente si concurren patologías que cursen con inflamación²⁷.

- c) **Metabolismo:** el hígado metaboliza los medicamentos mediante reacciones de oxidorreducción, conocidas como fase I, y reacciones de conjugación o fase II. Algunos componentes de la dieta pueden ser inductores o inhibidores enzimáticos, o bien afectar al flujo sanguíneo hepático. Un potente inhibidor enzimático es el contenido en los flavonoides del zumo de pomelo, que puede incrementar la biodisponibilidad del felodipino desde 206 a 284%. Por el contrario, los indoles contenidos en vegetales del género *Brassica* son inductores enzimáticos. Otro ejemplo es el propranolol, que tomado con alimentos, ve reducido el efecto del primer paso (aclaramiento presistémico) y aumenta su biodisponibilidad.

A nivel de la mucosa intestinal, dosis terapéuticas de Vitamina C inhiben la conjugación del etinilestradiol, aumentando su biodisponibilidad sistémica.

- d) **Excreción:** las dietas hiperproteicas producen aumento de flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular mediada por liberación de glucagón, favoreciendo la eliminación renal de medicamentos. La NE puede modificar el pH de la orina (ácida o alcalina) y, por tanto, influir en la eliminación de fármacos²⁸.

La eliminación de fármacos ácidos está favorecida en orina alcalina y, al contrario, los fármacos básicos se eliminan más fácilmente acidificando la orina.

Las NE hipoproteicas pueden conducir a un aumento del pH de la orina. La alcalinización de la orina incrementa la eliminación de nitrofurantoína y su efectividad.

Estas NE bajas en proteínas puede aumentar la reabsorción renal de quinidina, aumentando el riesgo de toxicidad. También pueden promover la reabsorción tubular renal del metabolito principal del alopurinol, oxypurinol, ocasionando toxicidad, con importantes implicaciones clínicas en el paciente geriátrico²⁹. Por el contrario, una NE hiperproteica conduce a pH ácido urinario con incremento de la eliminación renal de medicamentos catiónicos, como la amitriptilina.

B2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son más frecuentes en pacientes geriátricos y se pueden manifestar por cambios cuantitativos (aumento o disminución) de la acción farmacológica del fármaco o por cambios cualitativos en la respuesta/toxicidad. Un ejemplo conocido es el antagonismo entre NE con vitamina K y el tratamiento con anticoagulantes.

Existe una competición farmacodinámica entre levodopa y aminoácidos neutros de la dieta, en la mucosa gastrointestinal y cerebro, que se traduce en disminución de la biodisponibilidad y eficacia clínica²⁵. Se aconseja tomar L-dopa alejada de la NE.

>>>C. EFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL SOBRE LA CINÉTICA DE LOS MEDICAMENTOS

La presencia de malnutrición y estados carenciales concretos en un individuo puede modificar la respuesta a los medicamentos³⁰⁻³².

Es relativamente frecuente la existencia de una desnutrición secundaria en pacientes geriátricos e inmunodeprimidos como consecuencia de padecer enfermedades renales, hepáticas, gastrointestinales y cardiopulmonares.

C1. Desnutrición

En la desnutrición grave se encuentran disminuidas la absorción, la unión a proteínas, el metabolismo y la excreción renal³³.

Absorción: la desnutrición produce atrofia de la mucosa intestinal y una reducción en las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas e intestinales, lo que afecta en diferente grado a la biodisponibilidad de los medicamentos.

Distribución: por un lado los cambios en el equilibrio hídrico asociados a desnutrición conllevan cambios en el volumen de distribución; por ejemplo los aminoglucósidos, que se distribuyen preferentemente en el líquido extracelular, tiene un mayor volumen de distribución en pacientes malnutridos que en normonutridos. Por otro lado, la hipoproteïnemia aumenta la fracción libre de medicamentos con elevada tasa de unión a albúmina como fenitoína y ácido valproico^{34,35}.

Metabolismo: la oxidación y conjugación están disminuidas en la desnutrición severa. Este es el caso de fenazona, cloroquina, metronidazol, paracetamol, salicilato y sulfadiazina; sin embargo, si la desnutrición es leve o moderada, estas reacciones pueden estar aumentadas³⁶.

Excreción renal: la desnutrición grave provoca un descenso en la filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal, disminuyendo del aclaramiento renal del fármaco como ocurre con antibióticos betalactámicos y aminoglicósidos³⁷. Si hay desnutrición se produce una disminución del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular y de la capacidad de concentración de orina, produciéndose orina hipotónica ácida, que favorece la eliminación de medicamentos básicos.

C2. Obesidad

Al igual que la desnutrición, la obesidad puede estar asociada a cambios farmacocinéticos de los medicamentos. La obesidad puede obligar a corregir la dosificación de los fármacos. Para algunos medicamentos la dosis de choque se instaura a partir del peso ideal y para otros según peso corporal total, en función de que el medicamento se

distribuya sólo a tejido magro o también a tejido graso. En otras ocasiones, la obesidad no modifica el aclaramiento del medicamento, por lo que no sería necesario corregir la dosis de mantenimiento³⁸.

Absorción: La absorción de los fármacos no parece estar alterada en la obesidad.

Distribución: Se producen alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas, en especial las α 1-glicoproteínas, al igual que los ácidos grasos libres (AGL), colesterol y triglicéridos (TG). La elevación de los niveles de AGL puede desplazar a un número importante de sustancias endógenas, incluyendo la unión a proteínas de los medicamentos; así, se desplaza el diazepam de su unión a proteínas, incrementándose, por tanto, sus niveles plasmáticos y la respuesta farmacológica. La obesidad moderada y mórbida tiene poco efecto sobre la albúmina y proteínas plasmáticas, permaneciendo inalteradas en la obesidad. Aunque se ha observado un incremento de los niveles de α 1-glicoproteínas y lipoproteínas en sujetos obesos, las consecuencias de esta elevación sobre la disposición de los fármacos son desconocidas.

Los medicamentos con alta afinidad por el tejido adiposo penetran a través de las barreras lipofílicas y tienen un volumen de distribución incrementado, lo que ocurre para benzodiazepinas, fenitoína, verapamilo y lidocaína. Un ligero incremento en la distribución se ha observado con metilxantinas, aminoglucósidos, vancomicina, ibuprofeno, prednisolona y heparina. No se han encontrado diferencias con digoxina, procainamida, cimetidina, ciclosporina o doxorubicina.

Los aminoglucósidos se distribuyen en el fluido extracelular. Su volumen de distribución es mayor que en sujetos con normopeso. La distribución de aminoglucósidos en obesos se estima que es el 40% del correspondiente a un individuo con peso ideal. Por ello a dosis inicial de aminoglucósidos en pacientes obesos puede determinarse añadiendo el 40% del exceso de peso al peso ideal.

Metabolismo: Los cambios fisiopatológicos en la obesidad afectan a la capacidad metabolizadora del hígado. El hígado de sujetos obesos es significativamente mayor que el de individuos con

TABLA V. EFECTO DE LA DESNUTRICIÓN Y LA OBESIDAD EN LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Parámetro	Desnutrición	Obesidad
Absorción	↓	sin cambios
Distribución	sin cambios	↑
*unión a proteínas.	↓	sin cambios
Metabolismo	↓	sin cambios / ↑
*oxidación	↓	sin cambios / ↑
*conjugación	↓	↑
Excreción renal	↓	↑

peso ideal y tiene una gran infiltración grasa. En la obesidad el aclaramiento oxidativo está ligeramente alterado para la mayoría de los medicamentos (se han evaluado fenitoína, cafeína y

alprazolam). Por el contrario, el aclaramiento sistémico de ibuprofeno y prednisolona es significativamente mayor en obesos. Los medicamentos metabolizados por conjugación parecen tener un incremento del aclaramiento en obesos. No se ve afectado en medicamentos metabolizados por acetilación y glucuronización.

Excreción renal: Los pacientes obesos presentan un incremento del tamaño del riñón y se producen alteraciones funcionales que afectan a la función renal y la eliminación de los fármacos. La filtración glomerular se incrementa en función del peso y la superficie corporal.

En la tabla V, se resumen los efectos de la obesidad y la desnutrición sobre los parámetros farmacocinéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASPEN Board of Directors and Standards Committee. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Definition of terms, style, and conventions used in ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-285.
2. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172-183.
3. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-542.
4. Heineck I, Bueno D, Heydrich J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. *Pharm World Sci* 2008.
5. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (suppl. 1): 29-32.
6. Akamine D, Filho MK, Peres MC. Drug-nutrients interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 304-310.
7. Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1789-1800.
8. Nowlin DB, William LCDR. Frontline Pharmacist. Refining a food-drug interaction program. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 15: 114-123.
9. Mariné A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. En: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Nutrición y dietética. Aspectos sanitarios. Gráficas Gispert. La Bisbal, Gerona, 1991: 903-57.
10. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Definition of terms, style, and conventions used in ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-285.
11. Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 327-332.
12. Gamez M, Clopés A, Cardona D; Farré R, Castro I, Bonal J: Importancia de las características físico-químicas de los fármacos para su administración por sonda nasointestinal o enterostomía. *Farm Hosp* 1998; 22: 137-143.
13. Fagerman KE, Ballou AE. Drug compatibilities with enteral feeding solutions co-administered by tube. *Nutr Support Serv* 1988; 8: 31-32.
14. Altman E, Cutie AJ. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. *Nutr Support Serv* 1984; 4: 8-17.
15. Cutie AJ, Altman E, Lenkel L. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. *J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 186-191.

16. Burns PE, McCall L, Wirsching R. Physical compatibility of enteral formulas with various common medications. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1094-1096.
17. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: Dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm* 2004; 39 (3): 225-237.
18. Commun N., Hoffman MA, Perrin A, Vigneron J, Labrude M, Hoffman. Nutrition enterale et medicaments. *La Pharmacie Hospitaliere Francaise* 1992; 102: 1947-1961.
19. Martínez H, González-Haba E, Alcáraz MJ, Luque R, Requena T. Seguimiento de la administración de medicamentos por sonda nasogástrica: elaboración de una guía práctica. *Nutr Hosp* 2000; 15 (6): 291-301.
20. Piñeiro G. Administración de medicamentos en pacientes que están recibiendo nutrición enteral a través de sonda. *Nutr Hosp* 2000; 15 (6): 273-274.
21. Trissel LA. Stability of Compounded Formulations Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2000.
22. Hyams JS. Sorbitol intolerance. an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology* 1983; 84: 30-33.
23. Piñeiro G, Olivera R, Guindel C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. *Nutr Hosp* 2006; 21 (suppl. 4): 1-218.
24. Tsuji A, Tamail I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm Res* 1996; 13 (7): 963-967.
25. Leslie JB. Alvimopan for the management of postoperative ileus. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1502-10.
26. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and Nutritional Status on drug Metabolism. *Clin Pharmacokinetic* 1996; 31 (1): 47-64.
27. Thomas JA, Burns RA. Important Drug-Nutrient Interactions in the Elderly. *Drugs and Aging* 1998; 13 (3): 199-209.
28. Marine A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. Nutrición y dietética. Aspectis sabutaruis. Edita: Copnsejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Girona, 1991: 908-957.
29. Utermohlen V. Diet, nutrition and drug interactions. En: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Baltimore: Willian&Wilkins 1999.
30. Krishnaswamy K. Disease of a tropical environment. En: Avery's Drug treatment 4 th Edition, pp. 1583-1628. Adis International Limited.
31. Casabó VG, Jiménez NV, Merino M, Ordovás JP. "Influencia de la desnutrición en la respuesta a los medicamentos". En: Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas 1ª ed., 1999: 13-28.
32. Garau M, Bernal C, Riera N, Suñé MP, Salgado A, Montoro JB. "Efecto del estado nutricional sobre los medicamentos". En: Interacciones fármacos-alimentos 1ª ed 1999: 111-134. Rubes editorial.
33. Thomas JA. Drug-Nutrient Interactions. *Nutrition Reviews* 1995; 10 (53): 271-282.
34. MacLaren R, Wachsman BA, Swift DK, Kuhl DA. Warfarin resistance associated with Intravenous Lipid Administration: Discussion of Propofol and Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (6): 1331-1337.
35. Bruck W, Chistein HJ, Lakomet H et al. Wernicke's encephalopathy in child with acute lymphoblastic leukemia treated with polychemotherapy. *Clin Neuropatol* 1991; 10: 134-136.
36. Commun N, Hoffman MA, Perrin A, Vigneron J, Labrude M, Hoffman. Nutrition enterale et medicaments. *La Pharmacie Hospitaliere Francaise* 1992; 102: 1947-1961.
37. Aweeka FT. Dosing of drugs in renal failure. En Applied therapeutics. The clinical use of drugs 7 th ed. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. Eds. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 32.1-32.23.
38. Hernández-Díaz S, Werler MM, Alexander MW, Mitchell AA. Folic Acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614.

[r e v i s i ó n]

Compuestos bioactivos de los alimentos de origen vegetal y obesidad

S. Muñoz Quezada, C. Gómez Llorente, A. Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. Armilla. Granada.

Palabras clave

obesidad, diabetes tipo 2, compuestos bioactivos, tejido adiposo, dieta variada

>> RESUMEN

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedades como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. La reducción del consumo de grasa en la dieta combinado con un aumento del ejercicio físico ha mostrado ser efectivo para prevenir la obesidad; a pesar de ello el uso de medicamentos para controlar o disminuir el peso comienza a ser común en nuestra sociedad.

Los compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen natural han mostrado ciertos efectos saludables principalmente sobre enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, procesos inflamatorios y cáncer. El estudio de estos compuestos naturales sobre la obesidad ha dado lugar a efectos importantes en la disminución del aumento del peso corporal y disminución del apetito, principalmente en modelos animales, y directamente sobre el tejido adiposo, como la inducción de apoptosis, disminución en la acumulación de lípidos e inducción de lipólisis. La compleja interacción de las diferentes señales celulares involucradas y los diferentes compuestos bioactivos presentes en los alimentos que se pueden obtener a través de una dieta variada, pueden potenciar los efectos beneficiosos de estos compuestos naturales sobre la obesidad. Esto deja abierta la posibilidad de incorporarlos en los alimentos para desarrollar alimentos funcionales o usarlos como compuestos purificados. Sin embargo, hace falta realizar más estudios, especialmente en humanos: No obstante, en el presente trabajo de nuevo se ofrecen evidencias de que una dieta equilibrada y variada es de vital importancia para mantener el peso corporal.

En este capítulo, se describen algunos de los principales compuestos bioactivo procedentes de las plantas y su relación con la obesidad y las comorbilidades asociadas.

*Nutr Clin Med 2010; IV (3): 138-152***Key words**

obesity, type 2 diabetes, bioactive compounds, fat tissue, varied diet

>> ABSTRACT

Obesity is a risk factor for diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. The reduction of fat consumption in the diet together with an increase in the physical activity has shown to be effective in preventing obesity; in spite of that, the use of medications to control or decrease the body weight is becoming something usual in our society.

The bioactive compounds present in natural foods have shown to have some healthy effects, mainly on cardiovascular and neurodegenerative diseases, inflammatory processes, and cancer. The study of these natural compounds on obesity has shown important effects in decreasing the gaining of body weight and the appetite, mainly in animal models, and directly on the fat tissue, such as apoptosis induction, a decrease in the accumulation of lipids, and lipolysis induction. The complex interaction between the different cellular signals implicated and the different bioactive compounds present in

foods that may be obtain with a varied diet may enhance the beneficial effects of these natural compounds on obesity. This leaves the door open to incorporate them in the foods to create functional ones or use them as purified compounds. However, more studies are needed, especially in humans. In this work, evidences are brought about on how a balanced and varied diet is of paramount importance to keep a stable body weight.

Some of the bioactive compounds present in plants and their relationship with obesity and the associated comorbidities are described in this chapter.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 138-152

Correspondencia

A. Gil Hernández. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix". Centro de Investigación Biomédica. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Avda. Conocimiento, s/n. Armilla. 18100 Granada. E-mail: agil@ugr.es

>>INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental de la dieta es suministrar nutrientes suficientes para cubrir los requerimientos metabólicos de un individuo y proporcionar bienestar. Sin embargo, en la actualidad hay suficiente evidencia científica para sustentar la hipótesis de que la dieta puede tener efectos fisiológicos más allá de los beneficios nutricionales aceptados. De hecho, la dieta no solo puede ayudar a alcanzar una salud óptima, sino que también puede desempeñar una importante función reduciendo el riesgo de enfermedades¹.

Estudios epidemiológicos que muestran efectos beneficiosos sobre la salud, producto del consumo de diferentes tipos de dietas, y el mayor conocimiento sobre la composición de los alimentos, han contribuido a identificar determinados componentes como factores implicados en la prevención de algunas patologías. Estos compuestos considerados bioactivos, se encuentran naturalmente en la dieta y aunque no se les puede considerar esenciales, son de gran importancia para nuestra salud².

Los compuestos bioactivos son aquellos que aportan beneficios para la salud más allá de los considerados como nutrientes básicos y se pueden encontrar en pequeñas cantidades en alimentos, especialmente de origen vegetal, en algunos de origen proteico y en alimentos ricos en lípidos. Para que un componente de la dieta sea considerado como "bioactivo", debe tener un efecto biológico medible a una concentración fisiológica razonable; y ha de tener el potencial, al menos, de afectar la salud de forma beneficiosa³.

Los compuestos bioactivos son derivados de azúcares, lípidos y aminoácidos y muchos de ellos han sido aislados y caracterizados químicamente. Estos compuestos son metabolitos secundarios en el caso de las plantas; sin embargo, se pueden encontrar en alimentos de origen animal, al igual que en bacterias y hongos. Los compuestos bioactivos de las plantas, objeto de estudio de este trabajo, se pueden agrupar en tres grandes familias: compuestos fenólicos (o polifenólicos), terpénicos y azufrados^{4,5}.

Para poder entender los efectos de los compuestos bioactivos, es importante conocer los factores que afectan a su liberación desde las matrices alimentarias que los contienen, en qué extensión son absorbidos y su destino en el organismo, es decir, es importante conocer la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos⁵.

En los últimos años las investigaciones han proporcionado un importante conocimiento de los componentes bioactivos de los vegetales y su relación con la obesidad.

La obesidad es actualmente uno de los problemas más graves de salud pública, cuya prevalencia ha ido aumentando en las últimas décadas a nivel mundial. No solo es considerado un problema estético, ya que aumenta el riesgo de desarrollar numerosas enfermedades como: diabetes tipo 2, hipertensión, síndrome metabólico, cardiopatía coronarias, otras enfermedades vasculares y cáncer. La causa de la obesidad es multifactorial, y se origina debido a la interacción de factores genéticos, metabólicos predisponentes y ambientales⁶.

La obesidad se caracteriza por un aumento en el almacenamiento de triglicéridos con la consiguiente hipertrofia del tejido adiposo, lo cual juega un rol crucial en la regulación de la homeostasis lipídica. Los avances producidos en las últimas décadas han facilitado información sobre los procesos metabólicos que controlan la regulación del peso corporal. Se considera que la conservación del peso corporal está gobernada por una combinación de varios mecanismos: las señales involucradas a corto plazo sobre el hambre y la saciedad se originan en el intestino, e incluyen a hormonas intestinales como colecistoquinina (CCK), grelina, péptido análogo al glucagón (GLP-1), péptido insulínico gástrico (GIP), polipéptido pancreático (PP) y péptido YY (PYY), y señales neuronales que responden a macronutrientes, pH, tonicidad y hormonas⁷. También existen señales a largo plazo, que están relacionadas con la masa adiposa y que incluyen retroalimentación al sistema nervioso central (SNC), entre las cuales la más importante es la leptina⁸.

Por otro lado, la obesidad muchas veces está acompañada por hiperglucemia, hipertensión e hiperlipidemia. Estudios recientes han demostrado que la obesidad se caracteriza por presentar un bajo grado de inflamación crónica del tejido adiposo y esta inflamación puede ser uno de los potenciales mecanismos subyacentes de insulino-resistencia^{9,10,11}. Se ha descrito que el

tejido adiposo contiene varios tipos de células diferentes a los adipocitos y que se produce una interacción paracrina entre adipocitos y no adipocitos. Se ha observado, además, que hay infiltración de macrófagos en el tejido adiposo de obesos^{12,13}, lo que sería crucial para inducir inflamación del tejido adiposo.

En los últimos años se han estudiado los efectos beneficiosos de los compuestos bioactivos sobre la obesidad, enfocando principalmente los estudios sobre el peso corporal y alteraciones metabólicas en adipocitos. Los compuestos bioactivos presentan conocidas actividades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias. Del mismo modo, en la obesidad, los adipocitos presentan cambios en sus propiedades, como en número y tamaño, así como en el ciclo de vida, proliferación y apoptosis que pueden ser afectados por algunos compuestos bioactivos.

En este artículo se analizarán algunos de los principales compuestos bioactivos derivados de plantas o fitoquímicos, que han demostrado presentar efectos beneficiosos sobre la obesidad y algunas de sus comorbilidades (fig. 1). Asimismo, se describen los efectos de algunos compuestos bioactivos seleccionados sobre la regulación del ciclo celular del adipocito ya que éste es un proceso crítico en la proliferación del tejido adiposo implicado en el desarrollo de la obesidad.

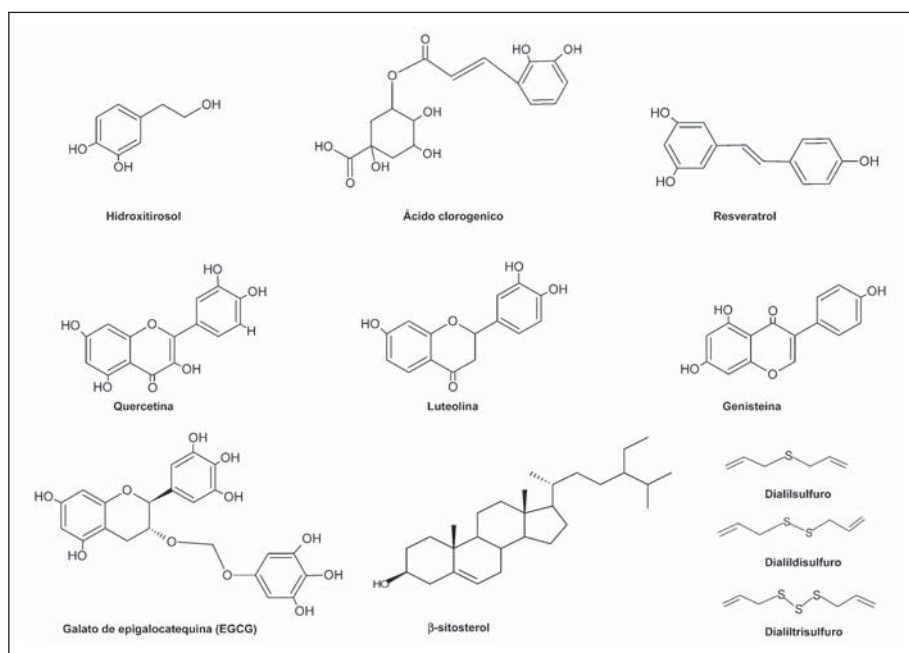


Figura 1. Ejemplo de algunos compuestos bioactivos. Fenólicos simples: Hidroxitirosol, ácido 5-O-cafeil-quinico(ácido clorogénico); Polifenol, tipo estilbeno: Resveratrol; Polifenol, tipo Flavonol: Quercetina; Polifenol, tipo Flavona: Luteolina; Polifenol, tipo isoflavona: Genisteína; Polifenol, tipo flavanoles: Galato de epigallocatequina (EGCG); Fitoesterol: β-sitosterol; Organosulfurados: Dialilsulfuro, dialildisulfuro y dialiltrisulfuro.

TABLA I. CLASES DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ALIMENTOS EN LOS QUE SE ENCUENTRAN PRESENTES

Clase de compuestos bioactivos	Compuesto bioactivo	Alimentos
Compuestos fenólicos simples	Hidroxitirosol	Aceite de oliva
Ácidos fenólicos	Cafeil-quinico y derivados, ácido galico	Manzanas, té, Café, Uvas, vino
Flavonoles	Quercetina, kamferol	Cebollas, brócoli, manzanas, té
Isoflavonas	Genisteína, daidzeína	Legumbres, soja
Flaván-3-oles	Epigallocatequina, galato	Té, manzanas
Flavonas	Luteolina	Perejil, tomillo, apio
Antocianidinas	Cianidina	Uvas, bayas
Flavanonas	Naringenina	Cítricos
Estilbenos	Resveratrol	Uva, vino tinto
Fitoesteroles/fitoestanoles	β -sitosterol, campesterol, β -sistostanol	Aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de oliva, almendra, avellana, pistacho
Compuestos organosulfurados	Alicina, dialilsulfuro, dialildisulfuro	Ajo, cebolla, cebollino, puerro
Glucosinolatos/isotiocianatos	Glucorafanina/sulforafano, gluconasturtina/feniletisotiocianato	Brócoli, Bruselas, Col, Coliflor, Nabo

>>COMPUESTOS FENÓLICOS Y OBESIDAD

Los compuestos fenólicos, constituyen una de las familias más numerosas y ampliamente distribuidas en el reino vegetal, con más de 8.000 estructuras actualmente conocidas. Estos compuestos forman parte de un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura uno o más anillos fenólicos y se encuentran principalmente en forma conjugada con uno o más residuos de azúcar unidos a grupos hidroxilos o unidos directamente a un átomo de carbono aromático.

Dentro de los compuestos fenólicos, se incluyen desde simples moléculas, tales como los ácidos fenólicos, hasta compuestos altamente polimerizados como los taninos. En general, son productos secundarios del metabolismo de las plantas y suelen ser en parte, los responsables del color, aroma y sabor de los alimentos que los contienen⁴.

Estos compuestos pueden dividirse en dos grupos, de acuerdo a su naturaleza química: compuestos fenólicos simples y polifenoles.

Compuestos fenólicos simples

Este grupo está constituido por compuestos con un sólo grupo fenol en su estructura y por compuestos simples con carácter ácido, que son derivados hidroxilados de los ácidos benzoicos y cinámicos, entre los que destacaremos los ácidos clorogénicos.

Hidroxitirosol

Entre los compuestos fenólicos del aceite de oliva, se encuentra el (3,4-dihidroxifenil etanol), más conocido como hidroxitirosol (HT) (fig. 1). Este compuesto procede de la hidrólisis de la oleuropeina, glicósido amargo que puede llegar a constituir más del 14% del peso seco del fruto del olivo. La concentración de HT en el aceite de oliva depende de muchos factores tales como: variedad de aceituna, grado de maduración, proceso de extracción, etc.⁴.

El HT presenta una elevada actividad antioxidante y varios estudios revelan que podría tener efectos beneficiosos sobre el cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. El consumo frecuente de HT podría tener un efecto protector sobre la oxidación de

las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de esta forma podría prevenir las enfermedades cardiovasculares. Ensayos clínicos han demostrado que el HT disminuye la presencia de partículas LDL oxidadas y aumenta los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁴.

Ácidos clorogénicos

Un grupo importante, dentro de los ácidos fenólicos simples, son los ácidos clorogénicos, que comprenden varios esteres del ácido quínico. El grano verde de café es la principal fuente de estos compuestos, representando entre el 7 y el 10% de su materia seca; sin embargo, durante el tueste ocurren diferentes reacciones químicas, que producen una reducción de estos compuestos bioactivos⁴.

El ácido clorogénico más abundante en el café es el 5-*O*-cafeoilquinico (ácido clorogénico) (fig. 1), un éster del ácido cafeico y del quínico. El ácido cafeico es absorbido rápidamente en el estómago a través de los transportadores monocarboxílicos y en el intestino delgado por difusión paracelular, a excepción de cuando se halla esterificado, que es parcialmente absorbido tanto por el intestino delgado como por el grueso, después de haber sido metabolizado por la microbiota intestinal^{14,15}.

Los ácidos clorogénicos podrían desempeñar un papel importante tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad. En adipocitos murinos 3T3-L1 resistentes a insulina y sensibles a insulina, se ha observado que un extracto rico en ácidos clorogénicos es capaz de estimular la absorción de glucosa, sin inducir de forma significativa la adipogénesis¹⁶. Además, en esta misma línea celular los ácidos clorogénicos detienen el ciclo celular en la fase G1¹⁷, lo que sugiere que estos ácidos podrían influir de forma positiva en la obesidad a través de su interacción con diferentes rutas metabólicas.

Se ha investigado la eficacia del ácido clorogénico y cafeico en ratones a los cuales se les indujo obesidad con una dieta rica en grasa. Al suplementar con ácido clorogénico y cafeico se produjo una significativa disminución del peso corporal, de la masa grasa visceral y de los niveles plasmáticos de leptina, insulina, triglicéridos y colesterol total comparado con el control¹⁸.

Estudios realizados en ratas (*fa/fa*) Zucker (modelo animal que desarrolla hiperlipidemia y resisten-

cia insulínica), han demostrado que la administración de ácidos clorogénicos mejora la tolerancia a la glucosa, disminuye los niveles de lípidos plasmáticos y hepáticos y, además, mejora la distribución del *pool* de minerales¹⁹. Igualmente, se ha observado que la ingesta regular de ácido clorogénico disminuye la absorción de glucosa proveniente de la dieta, inhibiendo la glucosa-6-fosfato translocasa 1 y el gradiente de sodio dirigido por el transporte apical de glucosa²⁰.

Estos resultados han sido confirmados en un estudio clínico, llevado a cabo en 12 voluntarios sanos, con diferentes productos de café conteniendo azúcar; se observó que el café instantáneo enriquecido con ácido clorogénico inhibió la absorción de glucosa en comparación con el producto control²¹.

Además, los ácidos clorogénicos son hipotensores, una sola dosis de ácidos clorogénicos (30-60 mg/kg) reduce la presión arterial en ratas con hipertensión espontánea. Igualmente, en un estudio clínico llevado a cabo en pacientes hipertensos a los que se les administró 140 mg/día de ácidos clorogénicos aislados del extracto del grano verde de café, se observó una disminución de la presión sanguínea. Los mecanismos implicados son parcialmente conocidos. Primero, se cree que el radical superóxido está implicado en la hipertensión, porque destruye el óxido nítrico (NO) formando peroxinitrito en las paredes vasculares. Los ácidos clorogénicos aumentan la biodisponibilidad del NO, inhibiendo las enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno, como la xantina oxidasa (fig.2, panel A). Segundo, se piensa que la actividad antihipertensiva inducida por los ácidos clorogénicos, está asociada a su papel protector de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) (fig. 2, panel B)²².

Polifenoles

Dentro de este grupo destacan los flavonoides y estilbenos.

Flavonoides

Los flavonoides pertenecen a un extenso grupo de compuestos polifenólicos que están ampliamente distribuidos en todos los alimentos de origen vegetal. Por lo general se encuentran unidos

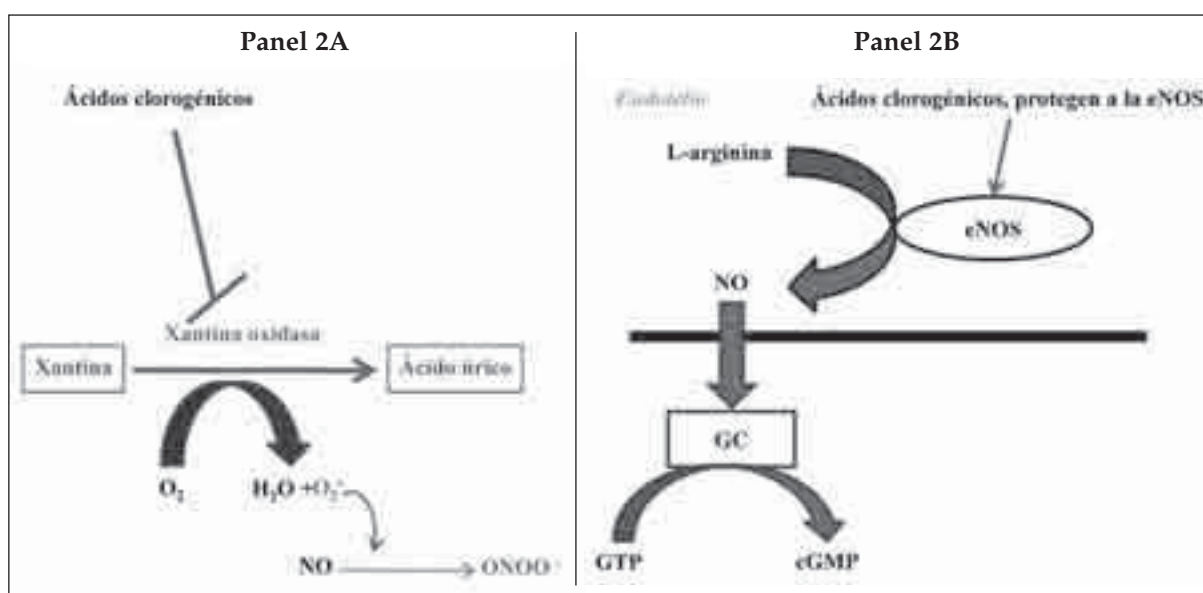


Figura 2. Mecanismos implicados en la actividad hipotensora de los ácidos clorogénicos. Panel 2A: El radical superóxido está implicado en la hipertensión, destruye el óxido nítrico formando peroxinitrito en las paredes vasculares. Los ácidos clorogénicos aumentan la biodisponibilidad del óxido nítrico inhibiendo las enzimas generadas de las especies reactivas de oxígeno (ej. La xantina oxidasa (XO), y en consecuencia reduciendo la formación de peroxinitrito. Panel 2B: En el endotelio se forma NO, a partir de L-arginina y por acción de la eNOS. El NO formado difunde hacia las células del músculo liso vascular, en donde activa a la guanilato ciclasa, enzima que media en la producción intracelular del GMP cíclico. eNOS: Oxido nítrico sintasa endotelial; GC: guanilato ciclasa.

a azúcares (glicósidos), por lo que tienden a ser hidrosolubles, aunque en ocasiones, también se pueden encontrar como agliconas⁴.

Diversos estudios han investigado la biodisponibilidad de los flavonoides y existe suficiente evidencia que indica que estos compuestos son pobremente biodisponibles y sólo se alcanzan bajas concentraciones plasmáticas, después de ingerir grandes cantidades de alimentos ricos en flavonoides. Los flavonoides ejercen diferentes funciones, entre ellas, modulan la actividad enzimática, atrapan radicales libres, inhiben la proliferación celular, y además, poseen una potencial actividad antibiótica, antialérgica, antidiarreica, antiulcerosa y antiinflamatoria⁴.

Estos compuestos pueden ser divididos en seis grupos, tales como: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, antocianidinas e isoflavonas.

Flavonas

Dentro de este grupo hay que destacar la luteolina (fig. 1), un compuesto que confiere color y olor a las plantas, y que presenta propiedades antioxidantes (activación de enzimas del sistema

de defensa antioxidantes), anti-cancerígenas, (supresión de la ruta de señalización del factor nuclear *kappa* B (NFκB) y anti-inflamatorias (inhibición de moléculas pro-inflamatorias)⁴. Se ha observado que la luteolina suprime la producción de mediadores inflamatorios, producto de la interacción entre adipocitos y macrófagos, inhibiendo la fosforilación de la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y la producción de mediadores inflamatorios en macrófagos activados (fig. 3), lo que sugiere que la luteolina podría ayudar al tratamiento del síndrome metabólico²³.

Flavonoles

La quercetina (fig. 1) es el flavonoide más abundante, y es el que presenta mayor actividad antioxidante. A partir de él se obtienen otros flavonoides como la rutina o la naringenina. Las cebollas rojas, las manzanas, las uvas, el brócoli y el té son alimentos con alto contenido en quercetina.

La quercetina tiene la capacidad de reducir los procesos inflamatorios agudos, crónicos y subclínicos, los dos últimos asociados con la obesidad y la diabetes. En células microgliales y mastocitarias estimuladas por LPS, se ha observado que la querce-

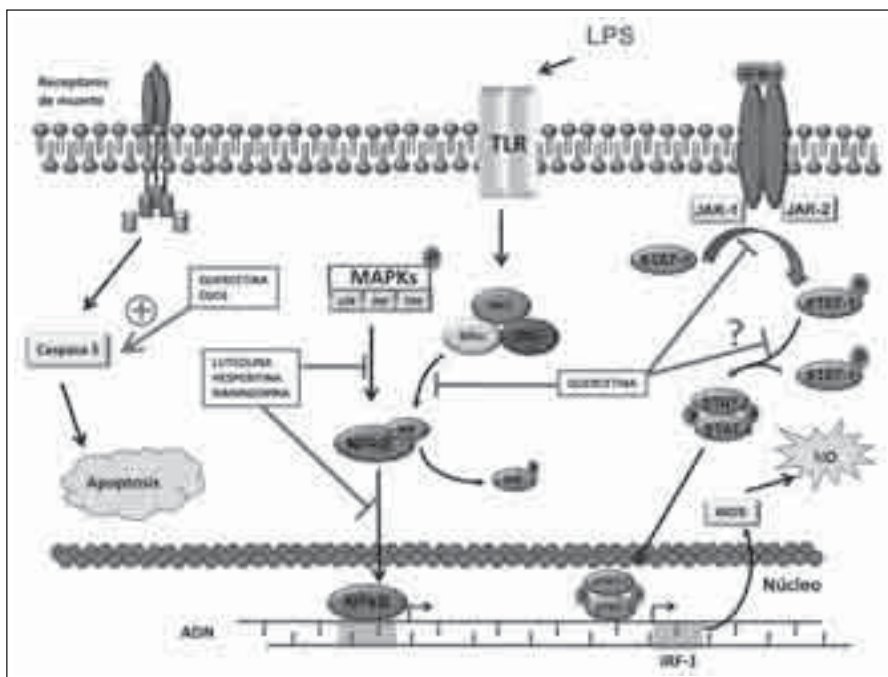


Figura 3. Compuestos bioactivos que afectan la señalización celular.

tina suprime la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el NO (fig. 3); igualmente, en un modelo de ratón con artritis reumatoide inducida por TNF- α , se ha observado una mejoría de los síntomas tras la administración oral de queretina. La queretina interacciona con múltiples rutas de señalización, tales como la señal de transducción y activación de la transcripción 1 y la activación del NF κ B, entre otras^{24,25} (fig. 3).

Además, en los pre-adipocitos murinos 3T3-L1, se ha observado que la queretina atenúa la adipogénesis, disminuyendo la expresión de factores y enzimas relacionados con la adipogénesis (fig. 5). El tratamiento de los adipocitos 3T3-L1 con queretina induce apoptosis y disminuye concomitantemente la fosforilación de quinasas reguladoras de la señal extracelular ERK y JNK. Estos datos indican que la queretina ejerce su actividad anti-adipogénica mediante la activación de la ruta de señalización de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en los pre-adipocitos 3T3-L1, mientras que en los adipocitos maduros, la apoptosis es modulada por las rutas de las ERK y JNK²⁶.

Flavanonas

Las flavanonas más representativas e investigadas son los productos aglicados de naringenina y

hesperitina, y sus correspondientes glicósidos naringina y hesperidina, abundantes en pomelos y naranjas, respectivamente. Hay pocos estudios con respecto a la biodisponibilidad de las flavanonas en humanos. En general, la eficiencia de la absorción de las flavanonas es moderada, aunque los valores fluctúan dependiendo de la fuente y de la cantidad⁴.

Numerosos estudios tanto *in vitro* como en animales han descrito un amplio rango de efectos biológicos y farmacológicos de estos compuestos, entre los que se pueden citar, prevención de la pérdida de masa ósea, efectos antioxidantes y anti-tumorales, por lo que son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis o cáncer⁴.

La administración de naringenina, tanto en ratones como en ratas alimentadas con una dieta alta en colesterol, se ha relacionado con una mejora del metabolismo lipídico, ya que disminuye los niveles plasmáticos de triglicéridos y de colesterol, y aumenta los niveles de HDL. Asimismo, tras la administración oral de varias dosis de naringenina durante 56 días, en ratas con infarto de miocardio inducido, se observó una inhibición de la peroxidación lipídica y una mejora del estado antioxidante, al igual que una modulación de varios marcadores cardíacos. A pesar de las evidencias de la actividad hipocolesterolé-

mica de las flavanonas, en animales, en humanos se han realizado pocos estudios²⁷.

Se ha demostrado que la hesperidina y la naringenina inhiben la liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos de murinos 3T3-L1 estimulados con TNF- α , inhibiendo las vías de NF B y ERK (fig. 3), disminuyendo la transcripción de la interleuquina (IL)-6 y la de dos genes antilipolíticos, perilipina y fosfodiesterasa-3B (PDE3B)²⁸.

Flavanoles, flavan-3-oles o catequinas

Esta categoría incluye las catequinas y las proantocianidinas que son polímeros formados por unidades de catequinas.

La principal fuente de catequinas es el té verde, en el que se pueden encontrar 8 tipos de catequinas diferentes: catequina, epicatequina, galato de catequina, galato de epicatequina, galocatequina (GC), galato de galocatequina (GCG), epigalocatequina (EGC) y galato de epigalocatequina (EGCG) (fig. 1). Esta última es la más abundante de todas (una taza de té puede contener entre 100-200 mg de EGCG). Las catequinas, y en particular EGCG, no son fácilmente absorbidas, sólo porcentajes muy pequeños de las catequinas ingeridas oralmente se han encontrado en sangre, tanto en ratas como en humanos. Se ha iden-

tificado un receptor de EGCG que se haya extendido en las células con varias isoformas, lo que puede explicar los numerosos efectos biológicos de la EGCG⁴.

Las catequinas disminuyen la presión sanguínea en la mayoría de estudios realizados en animales; sin embargo, los datos que se tienen sobre el efecto de las catequinas en humanos no son consistentes. Los estudios epidemiológicos realizados muestran una correlación inversa entre el consumo de té verde y el riesgo de enfermedad coronaria. Igualmente, los estudios observacionales indican que el consumo habitual del té verde puede proveer un efecto protector de los sistemas cardiovascular, con una reducción significativa de las incidencias de infarto, hipertensión, disminuye el colesterol total y el LDL, y su oxidación⁴. El té verde y las catequinas disminuyen la absorción intestinal de los lípidos, de entre todas las catequinas la EGCG es la que posee el mayor efecto inhibitorio, que parece estar asociado con su capacidad para formar complejos con los lípidos y las enzimas lipolíticas, interfiriendo con el proceso de emulsificación luminal, hidrólisis y solubilización de la micela, lo que consecuentemente repercute en la ingesta de lípidos. La EGCG parece ser más efectiva en la disminución de absorción de lípidos con un fuerte carácter hidrofóbico, como son el colesterol y α -tocoferol, ejerciendo un efecto menor o mode-

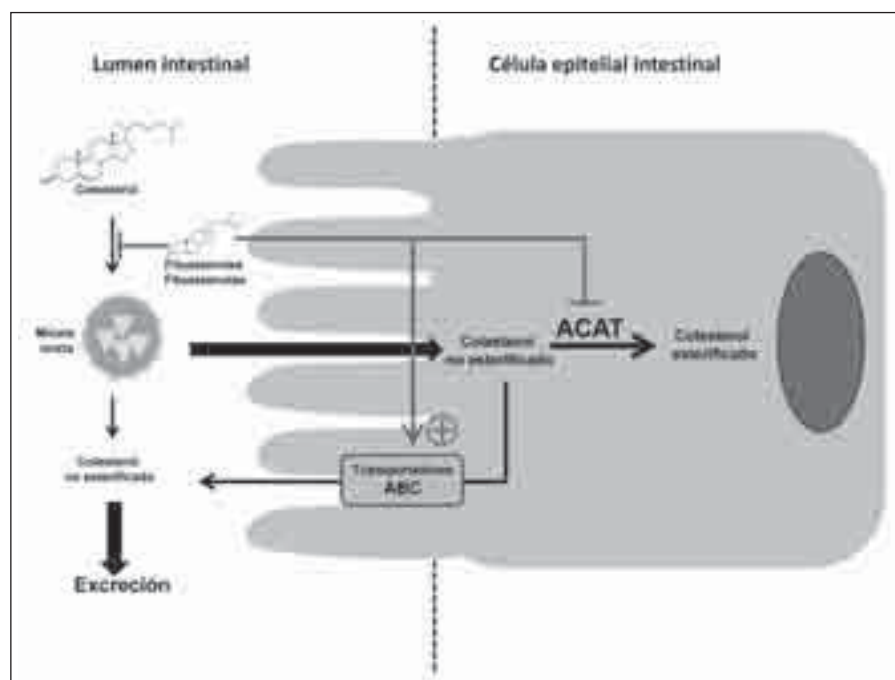


Figura 4. Mecanismos de acción de los fitoesteroles.

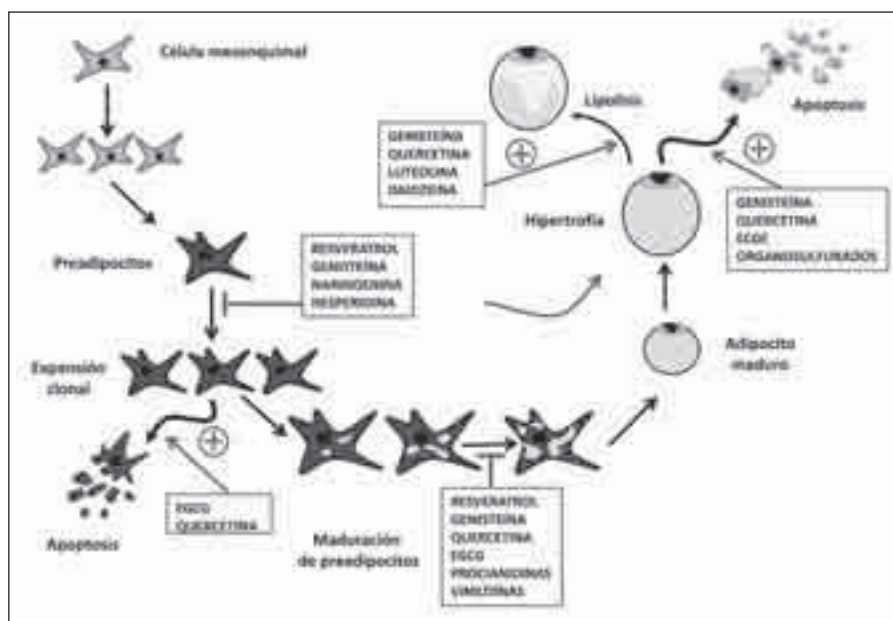


Figura 5. Ejemplos de algunos compuestos bioactivos que afectan el ciclo de vida de los adipocitos.

rado sobre los lípidos menos hidrofóbicos como el retinol y los ácidos grasos²⁹.

Por otra parte, la ingesta durante un largo periodo de tiempo de las catequinas del té reduce la obesidad, inducida por la dieta, tanto en ratones como en humanos. Se sabe que las catequinas activan la AMPK, una quinasa que está implicada en el control del metabolismo energético tanto a nivel celular como del organismo completo. La activación de la AMPK inhibe el proceso de diferenciación de los adipocitos y la expresión de moléculas lipogénicas, como ácido graso sintasa, acetil-CoA carboxiltransferasa y el PPAR γ ³⁰.

La EGCG atenúa el desarrollo de la obesidad, reduciendo el peso y la grasa corporal, posiblemente por la reducción de la absorción de lípidos y de la expresión de la leptina³¹. Sin embargo, no hay información suficiente con respecto a cómo actúa la EGCG sobre la regulación del apetito, tanto en animales como en humanos, y en los posibles efectos sobre la rutas de señalización de la insulina y de la inflamación⁴. Con respecto a la ruta de señalización de la insulina, se ha observado que en células H4IIE, la EGCG disminuye la producción de glucosa. La EGCG actúa como la insulina, disminuye la expresión génica de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y de la glucosa-6-fosfatasa³².

A pesar de los efectos beneficiosos del consumo del té verde, hay que destacar que diversos estudios

han mostrado citotoxicidad para el extracto de EGCG. Los efectos negativos derivados del consumo del té verde en altas cantidades puede ser debido principalmente a tres factores: el contenido de cafeína, la presencia de aluminio y los efectos de los polifenoles en la biodisponibilidad del hierro³³.

Isoflavonas

Las isoflavonas son uno de los principales fitoestrógenos con importancia en la nutrición y que pueden tener relevancia sobre la salud. Tienen una estructura química similar a la del estradiol y pueden comportarse tanto como agonistas o antagonistas de los estrógenos, es decir, actúan como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos⁴.

Las isoflavonas se encuentran principalmente en las legumbres, siendo la soja la que presenta las mayores concentraciones. En los alimentos, las isoflavonas generalmente, se encuentran conjugadas con hidratos de carbono formando glicósidos, los cuales pueden estar esterificados con un grupo acetil o malonil, aunque, también se pueden encontrar libres como agliconas. Las agliconas más conocidas son genisteína (fig. 1) y daidzeína.

Las isoflavonas glicosídicas ingeridas (genisteína, daidzeína y glicitina) no son directamente absorbidas a través del enterocito, necesitan ser hidrolizadas a agliconas por las β -glucosidasas. En el humano, las β -glucosidasas responsables de dicha

hidrólisis están presentes en la mucosa del intestino delgado (lactasa florizina hidrolasa), en el interior de los enterocitos (β -glicosidasas citosólicas) o provienen de algunos miembros de la microbiota intestinal presente esencialmente en el colon⁴.

Es importante destacar también que las isoflavonas modulan diferentes receptores nucleares, razón por la que pueden ejercer diversas funciones fisiológicas. Especialmente, la genisteína, modula la expresión de los receptores nucleares RE (receptor de estrógenos), PR (receptores de progesterona), RA (receptores de andrógenos), RVD (receptor de la vitamina D), RAR (receptor de ácido retinoico) y PPAR (receptores activados por proliferadores de los peroxisomas)⁴.

Se sabe que las isoflavonas de la soja tienen un efecto beneficioso en la obesidad, pero posiblemente influya el hecho de que se consuman en combinación con las proteínas de la soja. Los mecanismos por los que la soja podría contribuir a la reducción del peso corporal no se comprenden totalmente. A pesar de esto, es necesario destacar el posible efecto de la soja sobre el mecanismo regulador del apetito; aparte de aumentar la saciedad, se ha observado que puede tener un efecto termogénico, u otras acciones sobre biomoléculas de interés como la leptina, grelina, péptido análogo al glucagón (GLP-1), insulina y colecistoquinina (CCK). Estudios *in vivo* han concluido que la genisteína disminuye la ingesta de comida, el peso y la grasa corporal e induce la apoptosis en el tejido adiposo, siendo capaz de inhibir la acumulación de lípidos y aumentar la lipólisis. Por otra parte, en adipocitos humanos, se ha observado que es capaz de inhibir la adipogénesis⁴.

Es importante hacer referencia al efecto beneficioso que produce la soja sobre la diabetes, se ha demostrado que disminuye la resistencia insulínica en mujeres post-menopáusicas con diabetes tipo 2, además mejora el control glicémico, produce un descenso de la insulina en ayunas y aumenta la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico⁴.

Se considera que un aumento del consumo de soja es beneficioso, sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos adversos. En el caso de la obesidad, la concentración de isoflavonas que es beneficiosa para ratones, parece no ser tan eficiente en humanos. Para obtener el efecto deseado en humanos, las isoflavonas o los

extractos de soja se deben ingerir a altas concentraciones. En este sentido, concentraciones muy altas de isoflavonas pueden influenciar negativamente en un gran número de parámetros fisiológicos y del desarrollo³⁴.

Estilbenos

Son un grupo de polifenoles, que, al igual que las isoflavonas, presenta actividad estrogénica pudiendo modular la ruta de señalización de los receptores estrogénicos. Entre los estilbenos, el resveratrol (RV) (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) (fig. 1) es el más importante. Este compuesto es producido por las plantas como respuesta a condiciones adversas como puede ser el estrés. La principal fuente de RV es la uva. De los estudios realizados en animales y en humanos, se sabe que una vez absorbido, el RV es metabolizado dando lugar a derivados glucurónidos y sulfatos, principalmente el dihidroresveratrol, que se puede obtener a partir de la metabolización del RV por parte de la microbiota del colon⁴.

Se ha observado que el RV es capaz de inhibir la oxidación de la LDL, a su vez, actúa como supresor de la agregación plaquetaria, de la síntesis de eicosanoides e inhibe la actividad de las ciclooxigenasas. En la línea celular HepG2 expuesta a elevadas concentraciones de glucosa, el RV evita la acumulación de lípidos, y en ratones diabéticos con deficiencia del receptor LDL inhibe la hiperlipidemia y la aterosclerosis⁴.

Los resultados obtenidos en la línea celular SGBS (preadipocitos humanos síndrome Simpson-Golabi-Behmel), que se comportan como adipocitos primarios humanos, sugieren que el RV inhibe la proliferación de los preadipocitos, inhibe la diferenciación adipogénica e inhibe la lipogénesis de novo de una forma dependiente de la sirtuina1, una acetilasa de histonas dependiente de NAD³⁵.

>> COMPUESTOS AZUFRADOS Y OBESIDAD

Los vegetales de la familia *Alliaceae* como el ajo (*Allium sativum*), cebolla (*Allium cepa*), cebollinos (*Allium schoenoprasum*) y puerros (*Allium porrum*), han sido utilizados durante muchos siglos en la medicina tradicional e incluso en la antigüedad se

usaban para el tratamiento y prevención de algunas enfermedades. La fuente más representativa de este grupo es el ajo y el compuesto azufrado u organosulfurado más abundante e importante que se encuentra en forma intacta en los bulbos no procesados, es la alicina S-alil-cisteína sulfóxido la cual, debido al procesamiento de los alimentos (picar, triturar o masticar), puede reaccionar con la aliinasa, formando finalmente la alicina a la cual no se le atribuyen efectos biológicos; sin embargo, es la principal intermediaria de otros compuestos azufrados tanto liposolubles (dialil-sulfuro, DAS; dialil-disulfuro, DADS; dialil-trisulfuro, DATS; vinilditiinas) (fig. 1) como hidrosolubles (S-alil-cisteína, SAC; S-alil-metil-cisteína, SAMC)³⁶.

En los últimos años, estos compuestos han despertado gran interés por su efecto protector ante enfermedades cardiovasculares, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, además, actúan como antiagregantes plaquetarios e hipotensores. Estos efectos han sido atribuidos a los compuestos organosulfurados, específicamente alil derivados o alil sulfuros³⁷.

Los efectos cardiovasculares de los compuestos organosulfurados, específicamente los del ajo, se encuentran muy bien documentados, disminuyen el colesterol total y las LDL de forma dosis-dependiente. Entre los mecanismos de acción propuestos, se incluye la reducción de la biosíntesis de colesterol debido a la inhibición de la actividad de enzimas como la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA). También, se han publicado estudios clínicos que muestran que el ajo tiene un efecto hipotensor moderado y probablemente se deba a su propiedad vasodilatadora. Por otro lado, se le atribuyen propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria, lo cual ha sido comprobado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos investigadores confieren estos efectos a la alicina, mientras que otros se lo atribuyen a los ajoenos³⁷.

>>FITOESTEROLES Y OBESIDAD

En el reino vegetal existen esteroides vegetales o fitoesteroides que son derivados de plantas con estructuras y funciones análogas al colesterol, actúan como componentes estructurales de las membranas vegetales e intermediarios de la biosíntesis de celulosa y alcaloides.

Los fitoesteroides pertenecen a los triterpenos y son estructuralmente similares al colesterol, aunque a diferencia de éste, contienen un grupo metilo o etilo en el carbono 24. Estos se dividen en dos grupos, los esteroides, que tienen el doble enlace en el carbono 5 y los estanoles, que no lo poseen (reducción 5- α). Se han descrito más de 250 tipos diferentes de fitoesteroides, entre ellos los más abundantes son: el β -sitosterol (fig. 1), stigmasterol y campesterol. En la naturaleza se pueden encontrar de forma libre, pero pueden aparecer como compuestos esterificados o glicosilados en el enlace 3 β -OH. Los ésteres de ácidos grasos de fitoesteroides se encuentran en la mayoría de las plantas y pueden constituir alrededor del 50% de los fitoesteroides de algunos alimentos como el aceite de maíz, mientras que los fitoesteroides glicosilados se encuentran en menor proporción³⁸.

Existen suficientes antecedentes experimentales que han mostrado que los fitoesteroides reducen los niveles de LDL y de colesterol total. Numerosos estudios utilizan fitoesteroides purificados, que han sido incorporados a leche, derivados lácteos, jugos, bebidas, margarina, mayonesas y aceites, entre otros. Estos ensayos han confirmado que reducen los niveles plasmáticos de colesterol en personas normales; en pacientes con hipercolesterolemia, la reducción de los niveles de colesterol total y LDL oscila entre 8% y 15% a dosis diarias de 1,5 a 3 g de fitoesteroides, no afectando los niveles de triglicéridos ni de HDL³⁹.

Los mecanismos de acción por los cuales los fitoesteroides disminuyen los niveles de colesterol no han sido completamente esclarecidos, sin embargo, entre los más aceptados está la inhibición de la absorción de colesterol, tanto el procedente de la dieta como el endógeno recirculante procedente de la bilis. Los fitoesteroides se incorporan a las micelas de absorción y desplazan al colesterol posiblemente porque son más hidrofóbicos que este último. En consecuencia, disminuyen su absorción intestinal y así el colesterol en el intestino precipita y es excretado a través de las heces. Además, los fitoesteroides podrían reducir la esterificación del colesterol por la ACAT del enterocito y, por tanto, disminuirían la cantidad de colesterol exportado a la sangre en los quilomicrones. También, se han implicado los transportadores ABC o ATPasas de tráfico, estos conducen el colesterol libre de nuevo, desde el

enterocito hacia el intestino y juegan un papel importante en la eficacia de la absorción neta de colesterol. Por otro lado, se ha observado que la expresión de estos transportadores aumenta con el consumo de fitoesteroles⁴⁰ (fig. 4).

>>COMPUESTOS BIOACTIVOS Y REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR DEL ADIPOCITO

Los cambios biológicos que llevan a la obesidad se caracterizan por cambios producidos en las propiedades celulares de los adipocitos, los que incluyen un aumento en el número o tamaño o ambos de la célula adiposa. El ciclo de vida del adipocito incluye cambios en la forma celular, detención del crecimiento, expansión clonal y una compleja secuencia de cambios de expresión génica que conduce al depósito de lípidos y finalmente a la muerte celular⁴¹.

Durante la fase de crecimiento, los pre-adipocitos se asemejan morfológicamente a los fibroblastos. El factor-1 pre-adipocito (Pref-1) se expresa en altos niveles en el pre-adipocito y su expresión disminuye durante la diferenciación. En confluencia, los adipocitos detienen su crecimiento antes de entrar al proceso de diferenciación. Dos factores de transcripción, el C/EBP y el PPAR activan genes específicos que conducen a la interrupción del crecimiento y al inicio de la diferenciación. Después de detener el crecimiento, los pre-adipocitos pueden recibir una combinación apropiada de señales mitogénicas y adipogénicas para continuar con la diferenciación. Durante el proceso de diferenciación, los pre-adipocitos replican su DNA para producir una amplificación clonal⁴². La inducción de la diferenciación también genera un cambio drástico en la forma de la célula, de un fibroblasto a una forma esférica. Durante las fases terminales de la diferenciación, los niveles de RNAm para las enzimas involucradas en el metabolismo de triacilglicerol, como la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, ácido graso sintetasa y gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa aumentan en gran medida, iniciando la síntesis y almacenaje de triglicéridos^{43,44}. En la diferenciación terminal los adipocitos aumentan la lipogénesis *de novo* y adquieren sensibilidad a la insulina, se multiplican de 10-100 veces las enzimas de la lipogénesis y del metabolismo de la glucosa y comienzan a secre-

tar sustancias endocrinas y paracrinas tales como leptina, adiposina, PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1), y citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-6⁴⁵.

Los pre-adipocitos pueden proliferar durante toda la vida para aumentar el tejido adiposo. Algunos compuestos bioactivos inhiben la proliferación e inducen la apoptosis. La quercetina induce apoptosis en pre-adipocitos 3T3-L1 (fig. 5), por disminución del potencial de membrana mitocondrial, Bcl-2 y activando la caspasa 3 (fig. 3), Bax y Bak. Muchos otros flavonoides como naringenina, hesperidina, resveratrol y genisteína también disminuyen la proliferación de los pre-adipocitos⁴⁶ (fig. 5). El polifenol EGCG también puede inducir apoptosis en pre-adipocitos. Los ácidos fenólicos como *o*-cumárico, *m*-cumárico y clorogénico producen interrupción del ciclo celular en la fase G1 del pre-adipocito, en tiempo y dosis dependiente⁴⁷.

En etapas tempranas de la diferenciación, ocurren dos eventos cruciales, la expansión clonal y el compromiso irreversible de la diferenciación. La genisteína inhibe la expansión clonal de pre-adipocitos 3T3-L1 post-confluentes, mientras que la naringenina, un flavonoide estructuralmente similar a la genisteína, no los presenta⁴⁶. La EGCG también induce apoptosis en pre-adipocitos post-confluentes durante el tratamiento con insulina (fig. 5), aunque los mecanismos bioquímicos involucrados no son conocidos⁴⁸.

Desde que los pre-adipocitos se someten irreversiblemente a varias replications durante los primeros dos días de diferenciación, la inducción de apoptosis en células post-confluentes disminuye el número de adipocitos, lo que sería un importante blanco de los compuestos bioactivos en la regulación del ciclo de vida de la célula adiposa⁴¹.

A nivel molecular, el proceso de la adipogénesis implica la activación de una cascada altamente coordinada y regulada de factores de transcripción que, en conjunto, conducen a determinar el estado diferenciado. La primera característica es la alteración de la forma del adipocito y el marcado incremento de la lipogénesis *de novo*. Estos eventos promueven la expresión de factores de transcripción adipogénicos, tales como: C/EBP y PPAR, que son centrales en la regulación de la adipogénesis y son requeridos para la síntesis de

muchas proteínas funcionales en el adipocito. Un número importante de estudios han demostrado que compuestos como EGCG, genisteína, resveratrol, procianidinas y viniltiínas inhiben la adipogénesis^{48,49,50,51} (fig. 5). La expresión de las proteínas C/EBP y PPAR disminuye en adipocitos tratados con, genisteína y EGCG^{31,46,48,49}. La AMPK es activada por la genisteína y la EGCG, produciendo una inhibición de la diferenciación del adipocito⁵².

Aparte de inhibir la adipogénesis, muchos compuestos estimulan la lipólisis en adipocitos. Los flavonoides genisteína, daidzeína, estimulan de forma dosis dependiente la lipólisis en adipocitos de rata⁵³; la quercetina y luteolina causan un aumento de la lipólisis de forma dosis y tiempo dependiente en adipocitos de rata que presenta un efecto sinérgico con epinefrina (fig. 5).

Los compuestos que pueden producir apoptosis en adipocitos pueden reducir el contenido de grasa corporal, y el efecto es potencialmente más duradero que la reducción de grasa corporal causado solo por movilización de lípidos. Aunque

diferentes estímulos pueden desencadenar apoptosis, existen dos principales vías de señalización: receptores de muerte y mitocondria. Una serie de pasos en ambas vías, llevan finalmente a la activación de las caspasas dando lugar a la apoptosis⁵⁴.

Muchos compuestos bioactivos inducen la apoptosis principalmente en células cancerígenas, pero existen pocas investigaciones acerca de compuestos bioactivos que induzcan la apoptosis en tejido adiposo. El extracto de té verde⁵⁵, isoflavonas de soja^{51,56} y compuestos derivados del ajo⁵⁷ (fig. 5) han demostrado reducir la grasa corporal en animales experimentales, pero el mecanismo de acción de la inducción de la apoptosis en adipocitos ha sido investigado solo recientemente. La EGCG induce la apoptosis por medio de un aumento de la actividad de la caspasa 3⁵⁸ (fig. 3). La genisteína y la EGCG estimulan la liberación intracelular de especies reactivas de oxígeno (ERO), activando a la AMPK y produciendo rápidamente apoptosis⁵², el ajo también induce apoptosis en adipocitos mediada por ERO⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 2003. WHO Technical Report Series: 916.
2. Jew S, Abu Mweis SS, Jones PJ Evolution of the human diet: linking our ancestral diet to modern functional foods as a means of chronic disease prevention. *J Med Food* 2009; 12: 925-934.
3. Schrezenmeir J, Korhonen H, Williams C, Gill H, Shah N. Foreword. *Br J Nutr* 2000; 84: S1.
4. Gil A. Tratado de nutrición. 2ª Ed. Madrid: Editorial medica panamericana, 2010 ISBN 978-84-9835-239-9. Pp. 397-427.
5. Espín JC, Tomás-Barberá. Constituyentes bioactivos no nutricionales de origen vegetal. Alimentos Funcionales. Ed. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). ISBN: 84-689-4204-9.
6. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
7. Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003; 299: 846-849.
8. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. *N Eng J Med* 2003; 349: 926-928.
9. Fernández-Rea JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
10. Lyon, CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200.
11. Dandona P, Aljada A and Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trend Immunol* 2004; 25: 4-7.
12. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
13. Xu, H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.

14. Lafay S, Gil-Izquierdo A. Bioavailability of phenolic acids. *Phytochem Rev* 2008; 7: 301-11.
15. Olthof MR, Hollman PC, Buijsman MN, van Amelsvoort JM, Katan MB. Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. *J Nutr* 2003; 133: 1806-14.
16. Alonso-Castro AJ, Mirand-Torres AC, González-Chavez MM, Salazar-Olivo LA. Cecropia obtusifolia Bertol and its active compound, chlorogenic acid, stimulate 2-NBDglucose uptake in both insulin-sensitive and insulin-resistant 3T3 adipocytes. *J Ethnopharmacol* 2008; 120: 458-64.
17. Hsu CL, Yen GC. Review: Phenolic compounds: Evidence for inhibitory effects against obesity and their underlying molecular signaling mechanisms. *Nutr Food Res* 2008, 52: 53-61.
18. Cho AE, Jeon SM, Kim MJ et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem Toxicol* 2010; 3: 937-943.
19. Rodríguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 717-26.
20. McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses* 2005; 64: 848-53.
21. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J Int Med Res* 2007; 35: 900-8.
22. Chen ZY, Peng C, Jiao R, Wong YM, Yang N, Huang Y. Anti-hypertensive nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem* 2009, 57: 4485-4499.
23. Ando C, Takahashi N, Hirai S et al. Luteolin, a food-derived flavonoid, suppresses adipocyte-dependent activation of macrophages by inhibiting JNK activation. *FEBS Lett* 2009; 22: 3649-3654.
24. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 11: 733-740.
25. Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavones, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm* 2007; 45673.
26. Ahn J, Hyunjung Lee, Suna Kim, Jaeho Park, Taeyouk Ha. The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 545-49.
27. Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA. Review: Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry* 2007; 68: 2986-3008.
28. Yoshida H, Takamura N, Shuto T et al. The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF- α in mouse adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 3: 728-732.
29. Koo SI and Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 179-183.
30. Murase T, Misawa K, Haramizu S, Hase T. Catechin-induced activation of the LKB1/AMP-activated protein kinase pathway. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 78-84.
31. Moon HS, Lee HG, Choi YJ et al. Proposed mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity. *Chem Biol Interact* 2007.
32. Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, Hall RK, Nawano M and Granner DK. Epigallocatechin Gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *JBC* 2002; 227: 34933-34940.
33. Chacko SM, Thambi PY, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med* 2010; 5: 13.
34. Ørsgaard A, Jensen J. The effects of soy isoflavones on obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 1066-80.
35. Fisher-Posovszky P, Kululus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S and Wanitsch M. Resveratrol regulate human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 5-15.
36. Iciek M, Kwicien I, Wlodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50: 247-65.
37. Gorinstein S, Jastrzebski Z, Namiesnik J, Leontowicz H, Leontowicz M, Trakhtenberg S. 2007. The atherosclerotic heart disease and protecting properties of garlic: Contemporary data. *Mol Nutr Food Res* 51: 1365-1381.
38. Kochhar SP. Influence of progressing on sterols of edible vegetable oils. *Prog Lipid Res* 1983; 22: 161-188.
39. Jones P, AbuMweis S. Phytosterols as functional food ingredients: linkage to cardiovascular disease and cancer. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2009; 12: 147-151.

40. Valenzuela A, Ronco AM. Fitoesteroles y fitoestanoles: aliados naturales para la proteccion de la salud cardiovascular. *Rev Chil Nutr* 2004; 21: 161-169.
41. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile C. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 717-726.
42. Pairault J, Green H. A study of the adipose conversion of suspended 3T3 cells by using glycerophosphate dehydrogenase as differentiation marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5138-5142.
43. Paulauskis JD, Sul HS. Cloning and expression of mouse fatty acid synthase and other specific mRNAs. Developmental and hormonal regulation in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 1988; 263: 7049-7054.
44. Spiegelman BM, Frank M, Green H. Molecular cloning of mRNA from 3T3 adipocytes. Regulation of mRNA content for glycerophosphate dehydrogenase and other differentiation-dependent proteins during adipocyte development. *J Biol Chem* 1983; 258: 10083-10089.
45. Gregoire F, Smas C, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78: 783-809.
46. Harmor A, Harp J. Differential effect of flavonoids on 3T3-L1 adipogenesis and lipolysis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C807-C813.
47. Hsu CL, Huang SL, Yen GC. Inhibitory effect of phenolic acids on the proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 4191-4197.
48. Lin J, Della-Fera MA, Baile CA. Green tea polyphenol epigallocatechin gallate inhibits adipogenesis and induce apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. *Obes Res* 2005; 13: 982-990.
49. Pinent M, Blade MC, Salvado MJ et al. Grape-seed derived procyanidins interfere with adipogenesis of 3T3-L1 cells at the onset of differentiation. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 934-41.
50. Keophiphath M, Priem F, Jacquemond-Collet I et al. 1,2-Vinyldithiin from garlic inhibits differentiation and inflammation of human preadipocytes. *J Nutr* 2009; 139: 2055-2060.
51. Kim HK, Nelson-Dooley C, Della-Fera MA et al. Genistein decreases food intake, body weight and fat pad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice. *J Nutr* 2006; 136: 409-414.
52. Hwang JT, Park IJ, Shin JI et al. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 694-699.
53. Kandulska K, Nogowski L, szudelski T. Effect of some phytoestrogens on metabolism of rat adipocytes. *Reprod Nutr Dev* 1999; 39: 497-501.
54. Gupta S. Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Life Sci* 2001; 69: 2957-64.
55. Hasegawa N, Yamada N, Mori M. Powdered green tea has antilipogenic effect on Zucker rats fed a high-fat diet. *Phytother Res* 2003; 17: 477-480.
56. Naaz A, Yellayi S, Zakroczymski MA et al. The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice. *Endocrinology* 2003; 144: 3315-3320.
57. Elkayam A, Mirelman D, Peleg E et al. The effects of allicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1053-1056.
58. Hsu S, Lewis J, Singh B et al. Green tea polyphenol targets the mitochondria in tumor cells inducing caspase 3-dependent apoptosis. *Anticancer Res* 2003; 23: 1533-1539.
59. Yang JY, Della-Fera MA, Nelson-Dooley C, Baile CA. Molecular mechanisms of apoptosis induced by ajoene in 3T3-L1 adipocytes. *Obes Res* 2006; 14: 388-397.