

# Nutrición Clínica en Medicina

**Revista científica dedicada a la revisión de temas relevantes en el área de la Nutrición Clínica y la Alimentación**

**Papel de la epigenética en la nutrición y medicina de precisión para el tratamiento y prevención de la obesidad**

*Role of epigenetics in nutrition and precision medicine for the treatment and prevention of obesity*

Ana B. Crujeiras

**Monodosis en nutrición enteral, ¿debemos/podemos potenciarla en nutrición clínica?**

*Single doses in enteral nutrition, should/can we promote them in clinical nutrition?*

Juan José Silva Rodríguez

**Ayuno intermitente en las enfermedades metabólicas y su aplicación en la práctica clínica**

*Intermittent fasting in metabolic diseases and its application in clinical practice*

Beatriz Lardiés Sánchez

**La importancia del proceso digestivo. Simuladores gastrointestinales. Implicaciones en la investigación nutracéutica**

*The importance of digestive process. Gastrointestinal simulators. Implications in nutraceutical research*

Ana Belén Martín Diana y Daniel Rico

[www.nutricionclinicaenmedicina.com](http://www.nutricionclinicaenmedicina.com)

VOLUMEN XVII Nº 3 2023

## [ r e v i s i ó n ]

# Papel de la epigenética en la nutrición y medicina de precisión para el tratamiento y prevención de la obesidad

## *Role of epigenetics in nutrition and precision medicine for the treatment and prevention of obesity*

Ana B. Crujeiras

Grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición. Unidad de Epigenómica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS/SERGAS). Santiago de Compostela. España. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Madrid. España

### Palabras clave

Epigenética, metilación, biomarcadores, diana terapéutica, obesidad, tejido adiposo, nutrición, nutriepigénica, farmacoepigénica, medicina personalizada.

### >>RESUMEN

El desarrollo de obesidad está condicionado en mayor medida por factores ambientales, además de los factores genéticos. Los factores ambientales y de estilo de vida pueden contribuir a los trastornos metabólicos mediante la desregulación de la maquinaria epigenética que a su vez interacciona con el perfil genético de cada individuo. La alteración de los mecanismos epigenéticos modifica la actividad de genes relacionados con el metabolismo, desencadenando trastornos metabólicos como la obesidad, la diabetes *mellitus* y el síndrome metabólico. Existen varios mecanismos epigenéticos, entre los que se encuentran la modificación postraduccional de las histonas, los ARN no codificantes y la metilación del ADN, siendo esta última la más abundante en el organismo y la más estudiada. Estas modificaciones epigenéticas

pueden utilizarse como biomarcadores clínicos de enfermedades metabólicas en el contexto de la medicina o nutrición personalizada y de precisión. Las muestras pueden obtenerse de fluidos corporales de los pacientes, como sangre u orina, y de biopsias de tejido adiposo. Los biomarcadores epigenéticos podrían analizarse mediante estudios de epigenoma completo con microchips o utilizando métodos de secuenciación en genes candidatos. Las modificaciones epigenéticas pueden revertirse mediante alimentos funcionales, patrones de alimentación o actividad física o fármacos epigenéticos, que podrían restablecer el estado metabólico correcto de los genes en pacientes con obesidad y sus enfermedades asociadas. En conjunto, las evidencias científicas hasta el momento revelan que los cambios epigenéticos asociados a la obesidad y sus comorbilidades asociadas, aportarán nuevos conocimientos sobre los procesos fisiopatológicos de estas enfermedades y, por tanto, nos ayudarán a desarrollar mejores estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento. En esta revisión se expone la evidencia científica sobre la implicación de la regulación epigenética en el campo de la obesidad,

### Correspondencia

Ana B. Crujeiras  
Email: anabelencrujeiras@hotmail.com; ana.belen.crujeiras.martinez@sergas.es

con un especial énfasis en las marcas de metilación del ADN y su utilidad como biomarcadores y dianas terapéuticas en el manejo personalizado y de precisión de esta patología y sus enfermedades asociadas como la diabetes, enfermedad cardiovascular y varios tipos de cáncer.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 167-182

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5125

### Key words

Epigenetics, methylation, biomarkers, therapeutic target, obesity, adipose tissue, nutrition, nutriepigenetics, pharmacoepigenetics, personalized medicine.

### <<ABSTRACT

The development of obesity is conditioned to a greater extent by environmental factors, in addition to genetic factors. Environmental and lifestyle factors can contribute to metabolic disorders through dysregulation of the epigenetic machinery, which in turn interacts with the genetic profile of each individual. Alteration of epigenetic mechanisms modifies the activity of genes related to metabolism, triggering metabolic disorders such as obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome. There are several epigenetic mechanisms including post-translational modification of histones, non-coding RNAs and DNA methylation, the latter being the most abundant in the organism and the most studied. These epigenetic modifications can be used as clinical biomarkers of

metabolic diseases in the context of personalized and precision medicine or nutrition. Samples can be obtained from patients' body fluids, such as blood or urine, and from adipose tissue biopsies. Epigenetic biomarkers could be analyzed by whole epigenome studies with microarrays or using sequencing methods on candidate genes. Epigenetic modifications can be reversed by means of functional foods, dietary patterns or physical activity or epigenetic drugs, which could restore the correct metabolic state of the genes in patients with obesity and its associated diseases. Taken together, the scientific evidence so far reveals that the epigenetic changes associated with obesity and its associated comorbidities will provide new insights into the pathophysiological processes of these diseases and, therefore, will help us to develop better strategies for prevention, diagnosis, and treatment. This review presents the scientific evidence on the implication of epigenetic regulation in the field of obesity, with special emphasis on DNA methylation marks and their usefulness as biomarkers and therapeutic targets in the personalized and precision management of this pathology and its associated diseases such as diabetes, cardiovascular disease, and several types of cancer.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 167-182

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5125

### >>INTRODUCCIÓN

La obesidad es un trastorno multifactorial que está directamente influenciado por el efecto que ejercen determinados agentes externos, en mayor proporción de la propia genética de cada persona<sup>1</sup>. Los mecanismos moleculares implicados en la conexión entre los factores ambientales y la expresión de los genes se denominan mecanismos epigenéticos, y la ciencia que estudia estos mecanismos es la epigenética. Estos mecanismos epigenéticos consisten en marcas químicas que se unen al ADN y regulan la expresión de los genes, pero sin modificar la secuencia del

ADN. Igual que las mutaciones genéticas, estas marcas epigenéticas son heredables, pero a diferencia de las mutaciones genéticas, son reversibles. Los últimos hallazgos en el campo de la epigenética han puesto de manifiesto que la obesidad, al igual que otras enfermedades metabólicas, está regulada por mecanismos epigenéticos y que determinadas terapias de uso actual en la clínica, como la cirugía bariátrica y las intervenciones nutricionales para la pérdida de peso, son capaces de revertir el epigenoma relacionado con la obesidad<sup>2</sup>. En esta línea, poco se conoce sobre el efecto potencial de los nuevos fármacos antiobesidad sobre la regulación del epigenoma de la obesidad.

Varias enzimas que intervienen en las modificaciones epigenéticas utilizan cofactores o sustratos que son metabolitos cruciales en las vías centrales del metabolismo intermediario, como acetil-CoA, glucosa,  $\alpha$ -cetoglutarato ( $\alpha$ -KG), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>), flavina adenina dinucleótido (FAD), ATP o S-adenosilmetionina (SAM). Por lo tanto, las alteraciones del metabolismo energético, como las que se producen en la obesidad, también pueden dar lugar a cambios epigenéticos estables que se mantienen a través de la línea germinal o pueden producirse en tejidos adultos y afectar a la salud del organismo, como se ha revisado anteriormente<sup>3</sup>.

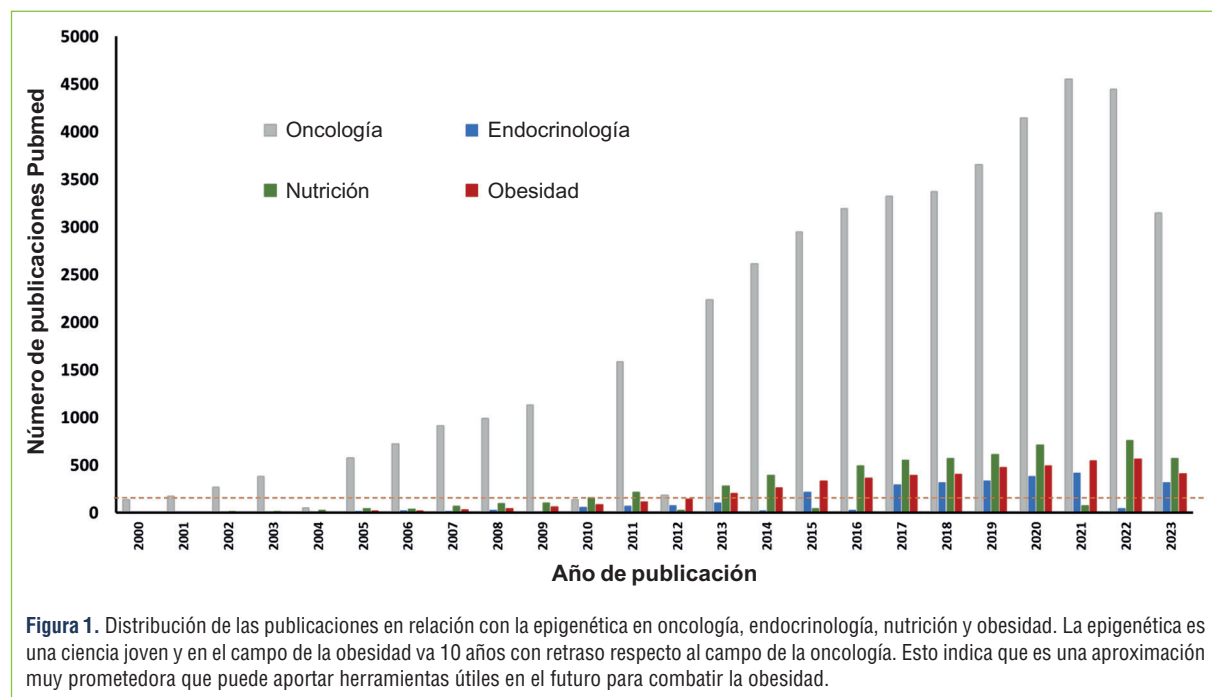
Se han demostrado varias aplicaciones de las marcas epigenéticas para la medicina personalizada en el campo de la oncología, sin embargo, en el campo de la endocrinología y la nutrición, la epigenética es todavía una ciencia muy joven y en desarrollo. Realizando una búsqueda bibliográfica con los términos “Epigenetics and obesity o Epigenetics and Nutrition o Epigenetics and Endocrinology o Epigenetics and Oncology” podemos encontrar a fecha de 2023 que existen 45.429 artículos publicados en oncología, mientras que únicamente existen 5.016 artículos publicados en el campo de la obesidad (figura 1). El primer año que se publicaron más de 100 artículos fue en el año 2000 en el campo de la oncología,

pero no fue hasta 10 años más tarde cuando se publicaron cerca de 100 artículos en el campo de la obesidad, la endocrinología o la nutrición (figura 1).

En esta revisión se expondrá la evidencia científica más actualizada sobre la implicación de la regulación epigenética en el campo de la obesidad, con un especial énfasis en las marcas de metilación del ADN y su utilidad en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad y sus enfermedades asociadas.

## >> MECANISMOS DE REGULACIÓN EPIGENÉTICA

El término epigenética (del griego *epi*, “en o sobre”, y *genética*) fue establecido por primera vez en 1942 por Conrad Waddington<sup>4</sup>, definiéndola como la ciencia que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo. Posteriormente, el término epigenética fue evolucionando hasta la definición actual que la describe como el estudio de los cambios moleculares estables y hereditarios que ocurren en el ADN sin modificar la secuencia original y regulan la expresión de los genes<sup>5</sup>. Hoy en día, la epigenética es un campo emergente de la ciencia que constituye el puente





entre el genotipo y el fenotipo, determinando las complejas interacciones que tienen lugar entre el genoma y el medio ambiente y que afectan la salud de los organismos.

Las modificaciones epigenéticas regulan numerosos procesos celulares, como el ciclo celular, el crecimiento, la diferenciación, la expresión génica, la replicación y recombinación del ADN, entre otros. Cuando estas modificaciones epigenéticas son erróneas es cuando tiene lugar el desarrollo de la enfermedad. Los principales mecanismos moleculares más relevantes involucrados en la regulación epigenética son los siguientes: la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas (PTM, del inglés *post-translational modifications of histones*) y los ARN no codificantes (ARNnc), que incluyen los micro-ARN (mi-ARN) y los ARN largos no codificantes (ARNlnc).

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más abundante en el organismo humano y, en consecuencia, uno de los más estudiados<sup>2</sup>. Este mecanismo epigenético consiste en añadir un grupo metilo al quinto carbono de la citosina (C), formando la 5-metilcitosina (5mC) mediante la acción de las enzimas ADN-metiltransferasas (DNMT, del inglés *DNA methyltransferase*), responsables de la mayor parte de la metilación que tiene lugar en el genoma, y actúan predominantemente en las áreas de dinucleótidos citosina-guanina (CpG, del inglés *cytosine-phosphodiester-guanine*) añadiendo grupos metilo a partir de S-adenosilmetionina (SAM). En mamíferos, existen la DNMT1, la DNMT3a y la DNMT3b.

La metilación participa en multitud de procesos biológicos y la acción más relevante de la metilación del ADN es sobre la expresión génica. Como regla general, la metilación del ADN se asocia con el silenciamiento de genes y la no metilación con la activación de la transcripción, particularmente cuando las marcas de metilación se sitúan en la región promotora del gen. Un ejemplo de este proceso ocurre durante la carcinogénesis, donde los genes supresores de tumores presentan niveles de metilación elevados, mientras que los oncogenes presentan sus secuencias promotoras sin metilación y favoreciendo por tanto su expresión<sup>6</sup>.

Otros mecanismos de regulación epigenética que tienen también relevancia en la promoción

de la salud y la enfermedad de los organismos son las modificaciones postraduccionales de las histonas, incluidas la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ubiquitinación y la sumoilación. Estos procesos químicos están asociados a la remodelación de la cromatina, produciendo un estado más o menos compactado de esta que activa o inactiva la transcripción del ADN y, por tanto, regula la expresión de los genes<sup>7</sup>.

Por su parte, los ARNnc no codifican ninguna proteína, pero sus secuencias son complementarias a ADN o ARN codificante y regulan negativamente la expresión de los genes interfiriendo en la transcripción y traducción, respectivamente. Por tanto, participan como factores transcripcionales relevantes en la modulación de vías adaptativas en condiciones fisiológicas y patológicas. Existen dos tipos de ARNnc que se diferencian por su tamaño. Los miARN son pequeñas moléculas de ARNnc de una sola cadena y compuestas por entre 21 y 25 nucleótidos, mientras que los ARNlnc están formados por más de 200 nucleótidos. Ambos tipos de ARNnc están implicados en numerosos procesos biológicos<sup>8</sup>.

## >>BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS EN MEDICINA PERSONALIZADA Y DE PRECISIÓN

La medicina de precisión se ha convertido en un área emergente en constante evolución, donde el empleo de biomarcadores como herramientas de diagnóstico y terapéuticas supondrá grandes mejoras en la calidad de vida de las personas. En el modelo tradicional, la medicina se administra siguiendo el concepto de “talla única”, donde todos los pacientes que sufren una patología determinada son tratados de la misma manera. Sin embargo, se calcula que el 90 % de los fármacos convencionales solo funcionan entre el 30 % y el 50 % de los pacientes. El resto de los pacientes o no se benefician o incluso presentan efectos adversos que son responsables del 30 % de los ingresos hospitalarios agudos cada año<sup>9</sup>. Por el contrario, la medicina de precisión ofrece una visión más holística de cada paciente basándose en datos clínicos, ambientales, de estilo de vida y biomarcadores moleculares<sup>10</sup>.

Los biomarcadores moleculares son características naturales que permiten identificar o controlar

un determinado proceso patológico o enfermedad. Pueden reflejar exposiciones ambientales pasadas, predecir la aparición o el curso de una enfermedad o determinar la respuesta de un paciente a una terapia. Los cambios epigenéticos presentan estas características, y la mayoría de los biomarcadores epigenéticos descubiertos hasta la fecha se basan en la metilación del ADN<sup>2</sup>.

El gran desafío en la búsqueda de biomarcadores epigenéticos radica en adquirir muestras adecuadas. Las marcas epigenéticas son específicas de tejido y, por tanto, lo ideal es analizar dichas marcas epigenéticas en muestras de biopsias de los principales tejidos diana de la enfermedad. Sin embargo, esto puede llegar a ser imposible cuando se trata de evaluar biomarcadores en personas sanas, o poblaciones más sensibles como puede ser la población infantil, tejidos diana poco accesibles como puede ser el cerebro, o para llevar a cabo estudios longitudinales<sup>3</sup>. En este contexto, se están llevando a cabo estudios con el fin de identificar marcas epigenéticas que reflejen su perfil en muestras no invasivas como son las células sanguíneas, o de mucosa bucal, así como muestras libres de células como puede ser plasma<sup>11</sup>.

Además de las muestras de sangre, recientemente un número creciente de estudios clínicos están examinando la relación entre la metilación del ADN salival y varios estados patológicos<sup>12,13</sup>. Esto se debe a que las muestras de saliva son muy fáciles de obtener, se pueden almacenar a temperatura ambiente y ayudarán a ampliar el alcance de los estudios epidemiológicos, incluido el seguimiento de un mismo paciente en el tiempo.

Otra aproximación novedosa es la determinación de marcas epigenéticas en ADN circulante partiendo de muestras libres de células. El ADN circulante libre de células se refiere al ADN extracelular que puede encontrarse en diversos fluidos y secreciones corporales, como puede ser el plasma<sup>14</sup>. Puede ser liberado a la sangre periférica por diversos tejidos y órganos, durante la apoptosis y necrosis de tejidos y células. Al identificar las características del ADN circulante derivado de distintos tejidos y órganos en plasma, es posible rastrear y evaluar los cambios patológicos en el tejido correspondiente<sup>14</sup>. Por lo tanto, el análisis de las características epigenéticas del perfil de metilación del ADN en el ADN plasmático entre los pacientes y los sujetos de control,

que contiene fragmentos de ADN de diversos tejidos y órganos, tiene un potencial importante para identificar los cambios de metilación relacionados con la enfermedad. Esta herramienta puede facilitar un diagnóstico preciso y estrategias de tratamiento personalizadas<sup>15</sup>.

En el descubrimiento de biomarcadores epigenéticos basados en la metilación del ADN, múltiples estudios han utilizado un enfoque de gen candidato, analizando sitios de metilación asociados a genes conocidos con funciones relevantes en una enfermedad concreta<sup>3</sup>. Para este tipo de estudios, la metilación del ADN puede analizarse mediante métodos cualitativos o cuantitativos basados en la conversión de bisulfito, incluyendo la PCR específica de metilación (MSP) y la pirosecuenciación. La MSP es un método cualitativo de PCR ampliamente aplicado para el análisis de la metilación del ADN en pacientes debido a que es rápido, altamente sensible y específico. Por otro lado, la pirosecuenciación es un método de secuenciación del ADN basado en el principio de "secuenciación por síntesis" que presenta la ventaja de poder cuantificar el nivel de metilación del ADN en un conjunto determinado de sitios CpG. Esta metodología es útil cuando el objetivo es apuntar a un determinado gen del que ya se conoce su función biológica en el tejido concreto en el que se está estudiando. En algunos casos, la elección de los genes se ha basado en un análisis previo de las diferencias de expresión génica.

Por otro lado, los análisis de metilación de genoma completo basados en *arrays* tienen la ventaja de que se realizan en todo el genoma<sup>3</sup>. Sin embargo, el análisis de genes candidatos es útil para confirmar el resultado de los genes candidatos de los análisis de metilación de todo el genoma. En la actualidad, el análisis de metilación está aumentando en complejidad con el estudio de metilación a resolución de base-nucleótido mediante un enfoque de secuenciación de genoma completo de nueva generación.

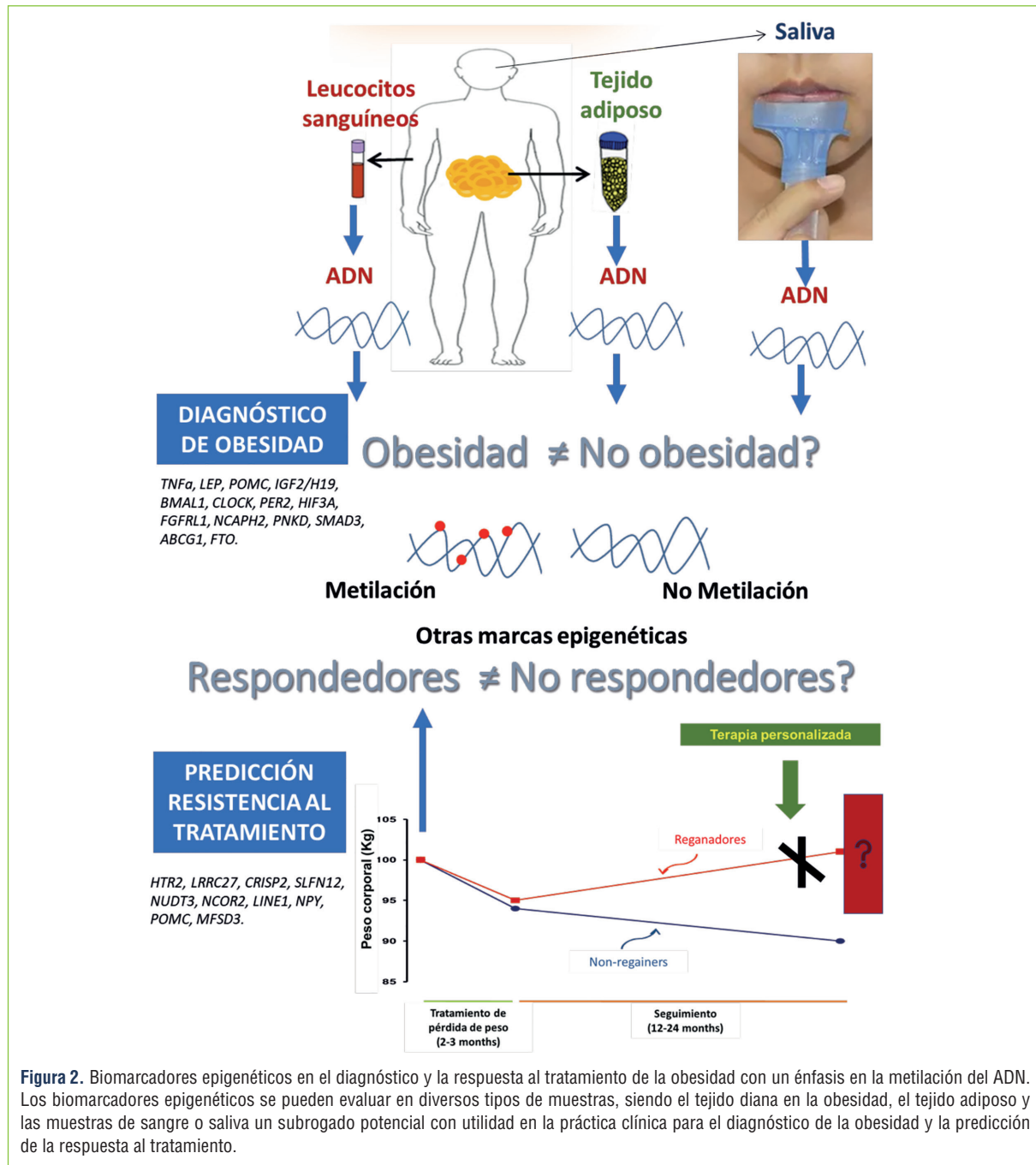
Los biomarcadores de metilación del ADN con poder diagnóstico, pronóstico y predictivo ya se encuentran en ensayos clínicos o en un entorno clínico para algunas enfermedades como el cáncer. Por lo tanto, las marcas epigenéticas podrían explicar la relación entre el estilo de vida y el riesgo de enfermedad, y se ha propuesto que sean biomarcadores sensibles de enfermedad y

posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que podrían contribuir a la medicina personalizada a lo largo de la vida<sup>3</sup>.

## >> BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS Y SUSCEPTIBILIDAD A LA OBESIDAD

La fuerte evidencia de que las enfermedades complejas, como los trastornos metabólicos, están

bajo la influencia de modificaciones epigenéticas incluso en los primeros años de vida, está abriendo nuevas vías para la identificación de biomarcadores epigenéticos asociados a estos trastornos y para la estimación del riesgo futuro de enfermedad<sup>3</sup> (figura 2). En cuanto a la susceptibilidad a la obesidad, varios estudios han investigado sitios de metilación en, o cerca de, genes candidatos conocidos, aportando pruebas de que la obesidad está asociada a una regu-



lación epigenética alterada de una serie de genes metabólicamente importantes, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la leptina (LEP), la proopiomelanocortina (POMC), el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1) o la región de impronta IGF2/H19, como se revisó anteriormente<sup>2</sup>. Además, con el reciente desarrollo de métodos que abarcan todo el genoma para cuantificar la metilación del ADN en sitios específicos, se están impulsando estudios que investigan las asociaciones entre un gran número de genes y CpG. Estos enfoques identifican sitios diferencialmente metilados asociados a la obesidad y enriquecidos en genes candidatos a la obesidad y en genes con una amplia diversidad de otras funciones o incluso propiedades desconocidas relacionadas con la obesidad o el funcionamiento del tejido adiposo<sup>16</sup>. Así, se ha descubierto que patrones específicos de factores epigenéticos, incluida la metilación del ADN, están asociados con la obesidad en sí misma en un análisis de metilación del ADN de todo el genoma en leucocitos y tejido adiposo<sup>16</sup> y en análisis de genes específicos, como los genes del reloj circadiano (p. ej., CLOCK; regulador circadiano del reloj, BMAL1; receptor de hidrocarburos de arilo similar al translocador nuclear y PER2; circadiano de período 2), cuyo estado de metilación en leucocitos humanos está asociado con la obesidad<sup>16</sup>.

Muy recientemente, Dick et al.<sup>17</sup> examinaron la correlación entre la metilación del ADN y la expresión de HIF3A en el tejido adiposo, informando de una correlación inversa significativa y llamando la atención sobre la posible relevancia funcional de la variación epigenética en el locus identificado. Este resultado es importante, porque sugiere que la evaluación de la metilación del ADN en sangre total puede identificar una variación epigenética sólida y biológicamente relevante relacionada con el IMC. Dick et al. describieron el primer análisis sistemático de la asociación entre la variación en la metilación del ADN y el índice de masa corporal (IMC) 17. Descubrieron que por cada aumento del 10 % en la metilación de una sonda dirigida a sitios CpG específicos dentro del intrón 1 de HIF3A, el IMC aumentaba un 3,6 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2,4-4,9). Esta asociación significativa entre metilación e IMC se observó en una cohorte de descubrimiento y se confirmó posteriormente en dos cohortes independientes.

El HIF3A codifica un componente del factor de transcripción inducible por hipoxia que media la respuesta celular a la hipoxia regulando la expresión de muchos genes posteriores. Los hallazgos sugieren que el aumento de metilación CpG en tres sitios diferentes del locus HIF3A se produce como consecuencia del aumento del IMC y podría tener un papel en el desarrollo de la disfunción metabólica asociada a la obesidad. En la misma línea, otro estudio evidenció que un patrón de metilación del ADN específico de tejido adiposo asociado a la obesidad, se puede ver reflejado en leucocitos circulantes. En este estudio se evidenció que los niveles de metilación de los genes *FGFRL1*, *NCAPH2*, *PNKD* y *SMAD3* podrían constituir una firma epigenética de la disfunción de tejido adiposo asociado a la obesidad medida en leucocitos sanguíneos como un subrogado del tejido diana<sup>18</sup>. La metilación de estos genes presentó la capacidad del 80 % de discriminar entre muestras procedentes de personas con obesidad o de personas sanas con normopeso.

## >>BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS EN LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

La metilación del ADN también se descubrió recientemente como un posible vínculo molecular entre la obesidad y el riesgo de padecer otras enfermedades como la resistencia a la insulina<sup>19</sup> o el cáncer<sup>20</sup>. La obesidad está estrechamente asociada a cambios en la función fisiológica del tejido adiposo que conducen a su desregulación, lo que a su vez provoca un aumento de los niveles sistémicos de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la interleucina 6 (IL-6), la proteína C reactiva y las metaloproteinasas de matriz, entre otras. La inflamación crónica inducida por la disfunción de los adipocitos provoca un aumento de la liberación y acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS). Además, la obesidad por sí sola induce una generación excesiva de ROS debido a un metabolismo energético ineficaz. Se ha planteado la hipótesis de que este estrés inflamatorio y oxidativo relacionado con la obesidad es un vínculo entre la obesidad y sus comorbilidades<sup>21</sup>. Así, los factores relacionados con la obesidad pueden inducir alteraciones epigenéticas en los tejidos y células diana adultos, pero estos factores también pueden inducir un



fenotipo epigenético en las células de la línea germinal, que puede ser transmisible a la siguiente generación<sup>20</sup>.

Algunos ejemplos encontrados en la literatura sobre biomarcadores epigenéticos, principalmente la metilación del ADN, en las enfermedades asociadas a la obesidad se encuentra un análisis epigenético de todo el genoma del tejido adiposo visceral de pacientes con obesidad grave en función de su sensibilidad a la insulina que permitió identificar una firma epigenética de resistencia a la insulina que engloba los genes *COL9A1*, *COL11A2*, *CD44*, *MUC4*, *ADAM2*, *IGF2BP1*, *GATA4*, *TET1*, *ZNF714*, *ADCY9*, *TBX5* y *HDACM*<sup>22</sup>. Otro estudio del proyecto Methyl Epigenome Network Association (MENA) evidenció que los niveles de metilación de 478 sitios CpG en leucocitos sanguíneos están metilados diferencialmente en función del punto de corte HOMA-IR de 3 unidades, siendo la metilación de estos sitios CpG metilados diferencialmente buenos predictores de resistencia a la insulina<sup>23</sup>. En los leucocitos sanguíneos también se encontró un patrón específico de metilación del ADN relacionado con el síndrome metabólico, y la diferencia era consistente especialmente para el gen *ABCG1*<sup>24</sup>.

La obesidad también está relacionada con el desarrollo y la progresión de la enfermedad del hígado graso (EMHG). Además, se ha propuesto que la epigenética desempeña un papel relevante en la aparición de la EMHG. A este respecto, se encontraron varias regiones metiladas diferencialmente (DMR) en función del estado de la fibrosis hepática. Es importante destacar que estas DMR se asociaron a vías metabólicas y se revirtieron tras la pérdida de peso<sup>25</sup>.

Además, en la asociación entre obesidad y cáncer, se evidenció que la regulación epigenética, especialmente la metilación del ADN, puede tener un papel. Se ha identificado un metiloma específico en el cáncer de mama posmenopáusico<sup>26</sup>. Del mismo modo, un análisis del metiloma del cáncer colorrectal humano se asoció con la obesidad<sup>27</sup>. Algunos de los sitios CpG asociados al IMC en leucocitos sanguíneos también resultaron estar relacionados con el carcinoma hepatocelular, lo que evidencia el efecto potencial de la obesidad sobre el carcinoma hepatocelular mediado por mecanismos epigenéticos<sup>28</sup>. En esta misma línea, en la época de la enfermedad pan-

démica COVID-19, el exceso de peso corporal se asoció significativamente con las formas graves de la enfermedad, independientemente de sus comorbilidades clásicas asociadas, en un estudio reciente se planteó la hipótesis de que la contribución del exceso de tejido adiposo a la gravedad de la COVID-19 podría estar mediada por mecanismos epigenéticos. Efectivamente, este estudio reveló un aumento global de los niveles de metilación relacionados con la obesidad a través de la secuencia del gen *ACE2*, que codifica el principal factor de entrada del SARS-CoV-2, en el tejido adiposo visceral de pacientes con obesidad que puede reflejarse en muestras fácilmente obtenibles de leucocitos sanguíneos, pero no en el en tejido adiposo subcutáneo en comparación con el peso normal<sup>29</sup>. Este hallazgo fue independiente de la presencia de comorbilidades de la obesidad, como resistencia a la insulina o esteatosis hepática<sup>29</sup>. De forma relevante, el patrón de metilación relacionado con la obesidad se revirtió tras seguir una terapia nutricional de pérdida de peso, pero no tras la cirugía bariátrica. Además, se identificaron dos sitios CpG en el promotor del gen *ACE2*, que se propusieron como potenciales biomarcadores para monitorizar el riesgo de COVID-19 relacionado con la obesidad y su progresión en una muestra no invasiva (leucocitos sanguíneos). Estos resultados podrían ser útiles en la práctica clínica para identificar sujetos con susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y a la gravedad de la COVID-19, así como para permitir la personalización del tratamiento midiendo los niveles de metilación de *ACE2* en una muestra mínimamente invasiva<sup>29</sup>.

## >>BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS EN LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Actualmente, el mayor reto en el tratamiento de la obesidad, además de conseguir una pérdida de peso que implique una mejora en los parámetros de salud, es prevenir la reganancia del peso perdido<sup>30</sup>. La respuesta al tratamiento de la obesidad depende de una adaptación fisiológica que está condicionada por varios factores, entre los que se encuentran factores genéticos, hormonales y ambientales<sup>30</sup>. Se ha propuesto la existencia de una memoria obesogénica que conduce a la resistencia a la pérdida de peso o a la reganancia del peso perdido tras un tratamiento de

pérdida de peso<sup>31</sup>. Esta memoria obesogénica se va adquiriendo con el tiempo debido a la exposición a factores ambientales propios del estilo de vida de nuestras sociedades occidentales modernas en el cual es muy habitual un balance energético crónicamente positivo consecuencia de un estilo de vida estresante, sedentarismo y un consumo excesivo de alimentos apetecibles y densos en energía, enriquecidos en grasas saturadas y azúcares procesados. En definitiva, la exposición prolongada de un individuo a este ambiente obesogénico permite que la biología del individuo se adapte a esta situación y conduce al desarrollo de sobrepeso y obesidad<sup>31</sup>. Esta memoria obesogénica puede además ser transmitida a las siguientes generaciones tanto a partir de la madre como del padre<sup>32</sup>, e incluso modularse dependiendo de la nutrición y exposición a factores ambientales durante los primeros días de vida<sup>33</sup>. En este sentido, se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos pueden jugar un papel relevante en el mantenimiento de esta memoria obesogénica<sup>31</sup>. Actualmente no se conoce si estos mecanismos epigenéticos asociados a la memoria obesogénica son causa o consecuencia del exceso de adiposidad. Sin embargo, existen evidencias científicas que avalan la utilidad de las marcas epigenéticas como la metilación del ADN para predecir la respuesta al tratamiento de la obesidad antes de comenzar dicho tratamiento. Entre algunos ejemplos, se ha observado que pacientes con una mayor respuesta al tratamiento conductual para perder peso presentaban niveles más bajos de metilación del promotor del gen que codifica el receptor 2A de la 5-hidroxitriptamina (*HTR2A*), lo que sugeriría que la metilación del gen *HTR2A* en los leucocitos circulantes podría servir como biomarcador útil para predecir la respuesta al tratamiento de pérdida de peso en pacientes con síndrome metabólico<sup>34</sup>. Otro estudio donde se compararon hombres con obesidad respondedores a la pérdida de peso tras una intervención de 18 meses sobre el estilo de vida (cambio de peso medio -16 %) frente a los no respondedores (+2,4 %) reveló una variación significativa en la metilación del ADN de varios genes, incluidos *LRRC27*, *CKRISP2*, *SLFN12*, *NUDT3* y *NCOR2*<sup>35</sup>. Los datos de metilación se obtuvieron antes de empezar el tratamiento de pérdida de peso y una puntuación de metilación del ADN basal fue capaz de predecir mejor la pérdida de peso exitosa [área bajo la curva (AUC) característica operativa del receptor (ROC) = 0,95-1] que

predictores como la edad y el IMC (AUC ROC = 0,56). Los niveles basales de metilación del ADN *LINE-1* fueron también significativamente más altos (5,41 %) en los pacientes con alta respuesta (> 8 % de pérdida de peso) en comparación con los pacientes con baja respuesta (< 8 %) al tratamiento nutricional de restricción energética. De hecho, una metilación de *LINE-1* superior al 84,15 % puede ser predictiva de una alta respuesta a la dieta hipocalórica<sup>36</sup>.

En cuanto a la predisposición a la reganancia del peso perdido, varios trabajos de investigación han evidenciado la existencia de diferencias en determinadas marcas de metilación entre pacientes capaces de mantener el peso perdido y aquellos que reganan el peso en el corto-medio plazo tras el tratamiento. Estas evidencias fueron observadas en pacientes que siguieron un tratamiento nutricional donde se observó que pacientes que perdieron  $\geq 5$  % del peso corporal tras una intervención nutricional de 8 semanas fueron clasificados como “recuperadores” ( $\geq 10$  % de peso recuperado) y “no recuperadores” (< 10 % de peso recuperado) 32 semanas después de dejar la dieta presentaban niveles diferentes de metilación en la secuencia de los genes *NPY* y *POMC*, los cuales están implicados en la regulación del apetito<sup>37</sup>. También, en mujeres con obesidad severa intervenidas con cirugía bariátrica y clasificadas según la reganancia de peso tras 3 años después de la intervención, se observaron niveles basales de metilación del gen *MFSD3*, implicado en la regulación del metabolismo, fueron significativamente mayores en las mujeres que reganaron el peso que en las que no reganaron el peso<sup>38</sup>.

Por tanto, la evidencia científica hasta el momento pone de manifiesto la posible utilidad de las marcas de metilación del ADN como biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento de pérdida de peso en los pacientes con obesidad. Se necesitan más estudios llevados a cabo en cohortes de poblaciones grandes que permitan establecer un punto de corte y la mejor combinación de biomarcadores epigenéticos, que, junto con otros parámetros clínicos, genéticos, morfofuncionales y de estilo de vida propios de cada individuo nos permitan implementar esta herramienta en la práctica clínica.



## >> MECANISMOS EPIGENÉTICOS COMO DIANA TERAPÉUTICA DE LA OBESIDAD: FARMACO EPIGENÉTICA Y NUTRIEPIGENÉTICA

A pesar de la estabilidad inherente de las marcas epigenéticas, todos los niveles de modificaciones epigenéticas son reversibles. En particular, la metilación del ADN puede cambiar del estado de hipermetilación al de hipometilación, y viceversa, inducida por algunos factores diferentes como los fármacos epigenéticos (por ejemplo, el agente hipometilante 5-aza-2'-desoxicitidina) y los hábitos de vida saludables<sup>3</sup>. En el campo de la oncología, debido a la implicación de la metilación del ADN en los procesos tumorales, se están estudiando diferentes moléculas en la investigación de la terapia del cáncer. En este contexto, los inhibidores de la Dnmt, como la azacitidina y la decitabina, han sido desarrollados y aprobados por la Food and Drug Administration. Los compuestos muestran buenos efectos antiproliferativos en una serie de líneas celulares de cáncer, incluyendo leucemia, mama y próstata, y el trabajo reciente ha identificado una serie de análogos aún más potentes, aunque ninguno de ellos ha progresado a la clínica debido a la toxicidad y los efectos fuera de objetivo<sup>3</sup>. En relación con las enfermedades metabólicas, al contrario que en las enfermedades malignas, los trabajos científicos que han analizado las diferencias en el perfil de metilación del ADN en relación con la obesidad y las enfermedades metabólicas informaron de variaciones de alrededor del 10-20 % como máximo, que podrían ser difíciles de modular mediante fármacos epigenéticos. Hasta la fecha, se han realizado pocos estudios para investigar si la inhibición farmacológica de la metilación del ADN mediante 5-aza-2'-desoxicitidina (5-aza-dC), un inhibidor de la metiltransferasa del ADN basado en nucleósidos que induce la desmetilación y se emplea como fármaco anticanceroso, puede tener efectos en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el metabolismo. Entre los pocos ejemplos que existen, un estudio ha evaluado si el tratamiento con 5-aza-dC mejora la aterosclerosis en ratones *knockout* para receptores de LDL (*Ldlr*<sup>-/-</sup>)<sup>39</sup>. Los resultados mostraron que el tratamiento con 5-aza-dC disminuía significativamente el desarrollo de aterosclerosis en ratones *Ldlr*<sup>-/-</sup> sin alterar el metabolismo

de los lípidos y el colesterol, suprimiendo la inflamación y la infiltración de macrófagos en las placas ateroscleróticas, reduciendo las señales de estrés de RE y la apoptosis. Este efecto se asoció a una disminución del estado de metilación del ADN en los promotores del receptor X hepático- $\alpha$  (*LXR*  $\alpha$ ) y del receptor activado por proliferador de peroxisoma  $\gamma$ 1 (*PPAR* $\gamma$ 1), importantes factores transcripcionales que desempeñan papeles clave durante el desarrollo de la aterosclerosis a través de la regulación de la inflamación de los macrófagos y/o la homeostasis del colesterol<sup>39</sup>. En los últimos años, los estudios han sugerido que la inhibición de la metilación del ADN por 5-aza-dC conduce a una menor acumulación de gotas de lípidos en 3T3-L1 en la etapa de diferenciación temprana y suprime la adipogénesis<sup>40-42</sup>. Además, un resultado relevante es que esta inhibición de la metilación del ADN puede inducir al pardeamiento de la grasa blanca, que a su vez puede actuar como mecanismo de resistencia a la obesidad, lo cual muestra una posible aplicación de los fármacos epigenéticos en la terapia antiobesidad<sup>43</sup>.

Por otra parte, en los últimos años se han identificado varios nutrientes y compuestos alimentarios (nutracéuticos) capaces de modificar ligeramente los patrones epigenéticos de diferentes líneas celulares y tejidos y que podrían ayudar a superar enfermedades metabólicas<sup>3</sup>. Así, numerosos estudios han demostrado los efectos sobre la metilación del ADN del alcohol, las vitaminas del grupo B, las proteínas, los micronutrientes, los componentes de los alimentos funcionales y el estado nutricional general, tal y como se ha revisado recientemente. El cambio dietético puede actuar directamente sobre los procesos epigenéticos que dan lugar a la salud/enfermedad, pero también puede programar el metabolismo y la respuesta futura a la propia nutrición. La dieta epigenética se ha propuesto como un mecanismo importante que modula y potencialmente ralentiza la progresión de las enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la obesidad, ya que introduce compuestos bioactivos de la química medicinal, como el sulforafano, la curcumina, el galato de epigallocatequina y el resveratrol, que se cree que ayudan a prolongar la esperanza de vida humana. Patrones de alimentación saludables como la dieta mediterránea o la dieta atlántica

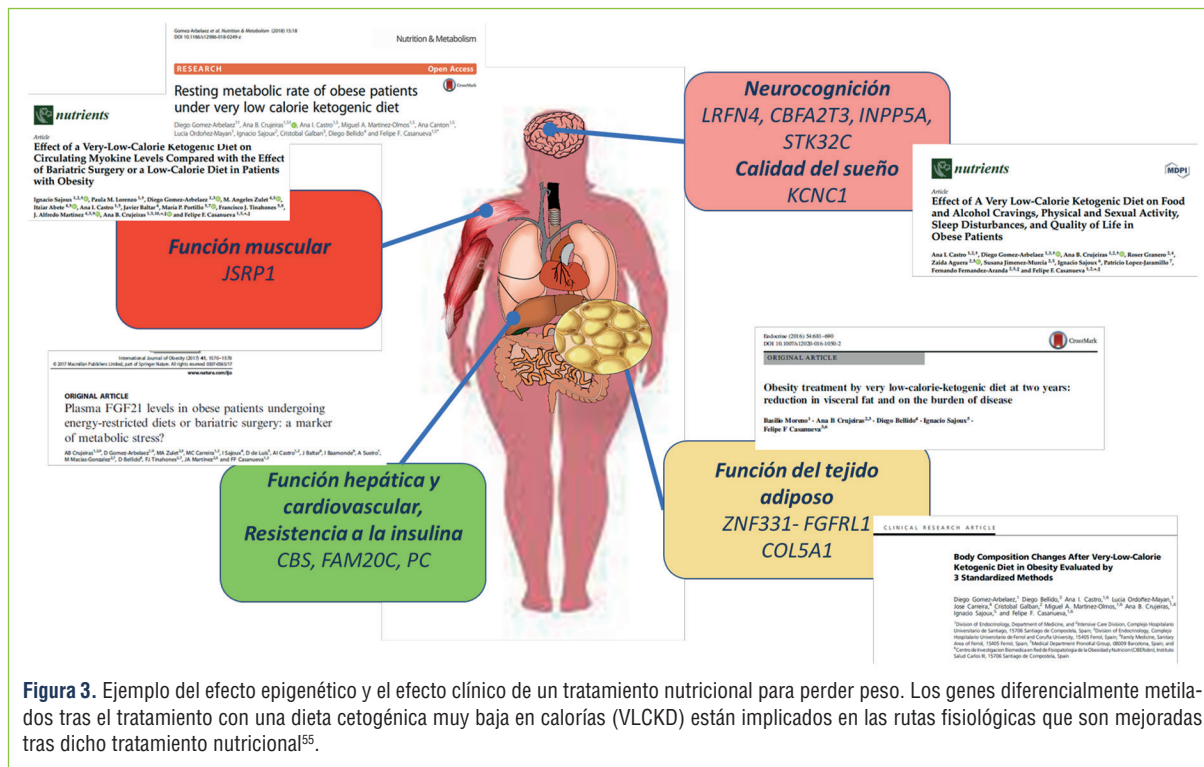
se han propuesto también como posibles dietas epigenéticas que promueven la salud humana, previenen el desarrollo de muchas y favorecen un envejecimiento saludable, potencialmente regulando mecanismos epigenéticos<sup>44</sup>.

Como algunos ejemplos publicados más recientemente sobre los modificadores epigenéticos nutricionales, se ha demostrado que el sulforafano, presente en el brócoli, suprime la respuesta proinflamatoria a través de la activación del factor de transcripción y, por lo tanto, podrían ser potenciales terapéuticos epigenéticos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. La suplementación con nutrientes esenciales previene la enfermedad metabólica hereditaria en ratas multigeneracionales de crecimiento intrauterino restringido en asociación con modificaciones epigenómicas del IGF-1 en un modelo de roedor de síndrome metabólico multigeneracional. Se ha observado que un alto contenido de vitamina A en dietas posdestete puede reducir el aumento de peso y la ingesta de alimentos tras el destete y modificar la expresión génica en las vías de la ingesta de alimentos y la recompensa en asociación con una alta metilación del ADN de la pro-opiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo de ratas macho nacidas de madres alimentadas con una dieta alta en multivitaminas<sup>3</sup>.

En esta línea, se ha demostrado también que la programación metabólica del desarrollo es potencialmente reversible. Uno de los principales mecanismos es que la nutrición temprana del desarrollo, como el embarazo y la lactancia, puede cambiar la expresión de algunos genes relacionados con la diferenciación celular y el metabolismo mediante modificaciones en la metilación del ADN. Por ejemplo, la duración de la lactancia materna se asocia con diferencias en el perfil de metilación de genes relacionados con la obesidad como la leptina<sup>45-47</sup>. Estos períodos de crecimiento son muy sensibles a los cambios nutricionales. Por lo tanto, la relación entre la nutrición en las primeras etapas de la vida y las alteraciones del metabolismo en etapas posteriores, como la obesidad, podría explicarse por alteraciones en los niveles de metilación del ADN, y el estudio de estas marcas epigenéticas podría aportar importante información útil en la prevención de la obesidad ya desde edades tempranas.

Finalmente, en la línea de la modificación epigenética en el tratamiento de la obesidad, es importante resaltar que las estrategias terapéuticas para contrarrestar el exceso de peso corporal son capaces de remodelar los perfiles de metilación del ADN de forma concomitante con la reducción del peso corporal. La metilación del ADN y los niveles de expresión de varios genes relacionados con procesos metabólicos y funciones mitocondriales son modulados en tejido adiposo tras cirugía bariátrica y en muchos casos se normalizaron a los niveles observados en controles sanos de peso normal<sup>48,49</sup>. La prescripción de ejercicio físico puede inducir también cambios en los patrones de metilación del ADN de todo el genoma del tejido adiposo y músculo humano que afectan al metabolismo<sup>50</sup>. El estado de metilación del ADN de genes específicos en tejido adiposo también puede verse alterado por intervenciones de restricción calórica<sup>51</sup>. Resultados similares de reversibilidad en la metilación de ciertos genes se observaron cuando se evaluó la metilación en el ADN de leucocitos de sangre periférica tras cirugía bariátrica<sup>52</sup>, tras un tratamiento nutricional mediante una dieta hipocalórica equilibrada<sup>53</sup> o tras ejercicio físico<sup>54</sup>. Otro ejemplo relevante es el observado tras el tratamiento nutricional basado en una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD), el cual es capaz de revertir el metiloma de la obesidad hacia valores similares a los observados en personas sanas con peso normal<sup>55</sup>. Estos resultados fueron producidos por el efecto concomitante de la cetosis nutricional y la pérdida de peso inducida por la VLCKD<sup>55</sup>. Además, los genes identificados como epigenéticamente regulados tras la VLCKD, estaban implicados en rutas relacionadas con los parámetros clínicos sobre los que la VLCKD en pacientes con obesidad ejerce sus efectos (figura 3) como la función del tejido adiposo y estrés metabólico<sup>56,57</sup> y músculo<sup>58</sup>, la función cognitiva y desórdenes del sueño<sup>59</sup>.

En global, estas evidencias científicas sugieren que las marcas epigenéticas podrían ser útiles también como dianas terapéuticas a donde dirigir una suplementación nutricional específica con un compuesto nutricional bioactivo o nutracéutico, un patrón de alimentación o actividad física específicos o un fármaco epigenético<sup>60</sup>.



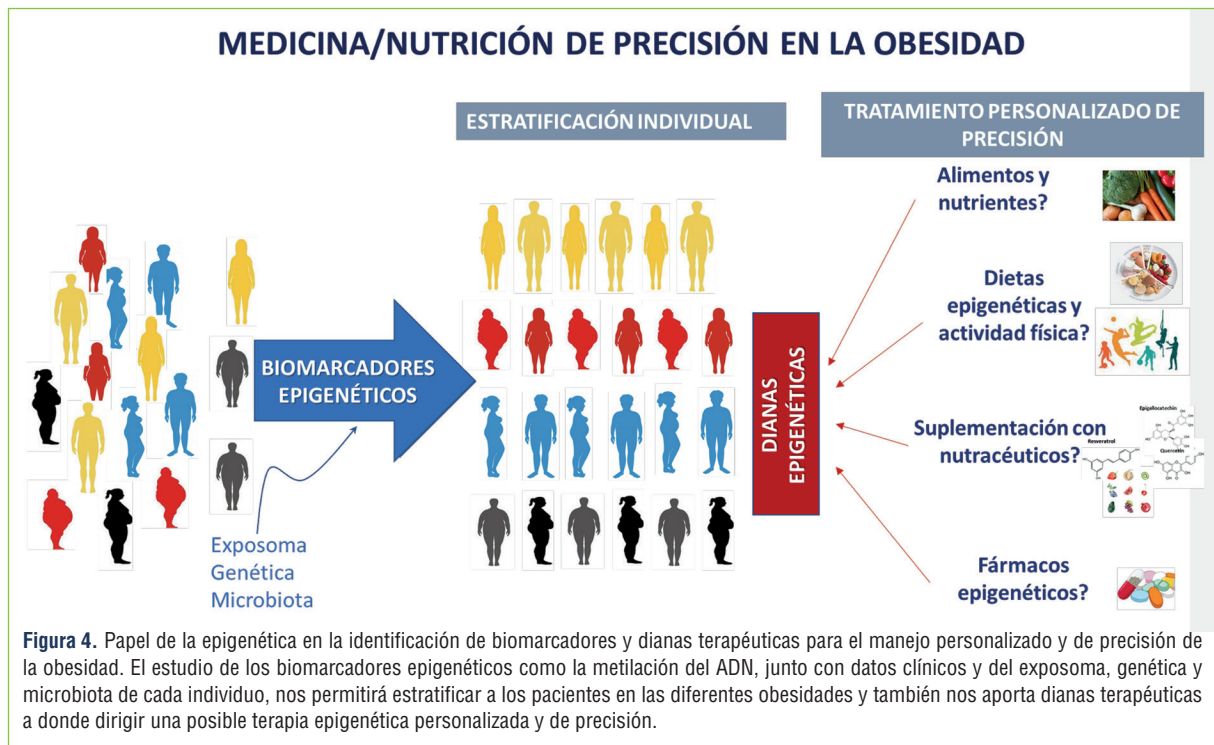
**Figura 3.** Ejemplo del efecto epigenético y el efecto clínico de un tratamiento nutricional para perder peso. Los genes diferencialmente metilados tras el tratamiento con una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD) están implicados en las rutas fisiológicas que son mejoradas tras dicho tratamiento nutricional<sup>55</sup>.

## >>CONCLUSIONES

En las últimas décadas, la creciente prevalencia a nivel mundial de ciertas enfermedades metabólicas como la obesidad ha generado un grave problema de salud pública que pone en riesgo los sistemas sanitarios. Este hecho, sumado a la insuficiencia de las terapias actuales establecidas para combatir estas enfermedades, justifica en gran medida la búsqueda de biomarcadores de prevención y estrategias de tratamiento eficaces que complementen las alternativas existentes. Los resultados de investigaciones recientes sugieren que la desregulación epigenética podría ser un puente molecular entre los factores ambientales y el riesgo de obesidad y sus enfermedades asociadas. Este hecho refuerza la aplicabilidad de los marcadores epigenéticos en el ámbito clínico para manejar estas enfermedades metabólicas. Sin embargo, se necesitan más estudios para alcanzar el reto de encontrar marcas epigenéticas en muestras no invasivas como sangre, saliva u orina, más fácilmente trasladables a la práctica clínica, así como establecer los puntos de corte para el diagnóstico y predicción del pronóstico de la obesidad. En vista de la reversibilidad de los mecanismos epigenéticos, podría ser útil descubrir nuevos fármacos epigenéticos para la pre-

vención e intervención del metabolismo desde las primeras etapas de la vida a fin de reducir el riesgo de estos trastornos en el futuro. Además, la intervención en el estilo de vida basada en alimentos funcionales y actividad física puede modificar la metilación del ADN a nivel de todo el genoma junto con la expresión génica, lo que podría mejorar el fenotipo asociado a la enfermedad (figura 4).

Por tanto, la optimización de la medicina de precisión basada en la epigenética supondrá una gran revolución en la biomedicina y la clínica traslacional, de gran importancia para salvaguardar los actuales sistemas de salud pública tan gravemente afectados por enfermedades tan prevalentes como la obesidad. Al aumentar el proceso de diagnóstico diferencial de los pacientes con obesidad, además de predecir el éxito de la terapia de pérdida de peso y contribuir así a los avances en el tratamiento de la obesidad adaptado al paciente, sería posible mitigar muchas de las ineficiencias que actualmente entorpecen la optimización de la atención clínica de esta enfermedad. Esas ineficiencias tienen repercusiones tanto en el coste socio-sanitario como en la calidad asistencial. En este sentido, la epigenética tiene un futuro prometedor todavía por explorar en el campo



de las enfermedades metabólicas. Ante el nuevo horizonte de los fármacos antiobesidad, se necesitan estudios que evalúen el posible efecto epigenético de dichos fármacos para descodificar la memoria obesogénica, así como evaluar las diferencias en los niveles de las marcas epigenéticas entre respondedores y no respondedores a dichos fármacos antes de comenzar el tratamiento y aplicar dichas marcas epigenéticas para prescribir una terapia farmacológica antiobesidad personalizada y de precisión (figura 4).

(EPIENDONUT) del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) que dirige la autora, está financiada por el Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn) y fondos del Instituto de Salud Carlos III-IS-CIII (PI17/01287, CP17/00088) cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Ana B. Crujeiras está financiada por un contrato de investigación "Miguel Servet" (CPII22/00008) del ISCIII.

### >> AGRADECIMIENTOS

La investigación llevada a cabo en el laboratorio de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición

### Declaración de conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de esta revisión.

### >> BIBLIOGRAFÍA

1. Pillon NJ, Loos RJF, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021;184:1530-44. DOI: 10.1016/J.CELL.2021.02.012
2. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Epigenetic biomarkers in metabolic syndrome and obesity. *Progn. Epigenetics*, Elsevier; 2019, p. 269-87. DOI: 10.1016/B978-0-12-814259-2.00011-X
3. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A. DNA Methylation in Obesity and Associated Diseases. *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*, Elsevier Inc.; 2016, p. 313-29. DOI: 10.1016/B978-0-12-801899-6.00016-4
4. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*. 2012;41:10-3. DOI: 10.1093/ije/dyr184



5. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009;23:781-3. DOI: 10.1101/gad.1787609
6. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet.* 2019;20:109-27. DOI: 10.1038/s41576-018-0074-2
7. Ballestar E, Esteller M. SnapShot: The Human DNA Methylome in Health and Disease. *Cell.* 2008;135. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.040
8. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12:861-74. DOI: 10.1038/nrg3074
9. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature.* 2015;520:609-11. DOI: 10.1038/520609a
10. Lu CY, Terry V, Thomas DM. Precision medicine: affording the successes of science. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:3. DOI: 10.1038/s41698-022-00343-y
11. Rodriguez-Casanova A, Costa-Fraga N, Castro-Carballeira C, González-Conde M, Abuin C, Bao-Caamano A, et al. A genome-wide cell-free DNA methylation analysis identifies an episinature associated with metastatic luminal B breast cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:1016955. DOI: 10.3389/fcell.2022.1016955
12. Reiner A, Bakulski KM, Fisher JD, Dou JF, Schnepfer L, Mitchell C, et al. Sex-specific DNA methylation in saliva from the multi-ethnic Future of Families and Child Wellbeing Study. *Epigenetics.* 2023;18. DOI: 10.1080/15592294.2023.2222244
13. Rapado-González Ó, Costa-Fraga N, Bao-Caamano A, López-Cedrún JL, Álvarez-Rodríguez R, Crujeiras AB, et al. Genome-wide DNA methylation profiling in tongue squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2022. DOI: 10.1111/odi.14444
14. Oberhofer A, Bronkhorst AJ, Uhlig C, Ungerer V, Holdenrieder S. Tracing the Origin of Cell-Free DNA Molecules through Tissue-Specific Epigenetic Signatures. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2022;12. DOI: 10.3390/diagnostics12081834
15. Rodriguez-Casanova A, Costa-Fraga N, Bao-Caamano A, López-López R, Muínelo-Romay L, Diaz-Lagares A. Epigenetic Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:622459. DOI: 10.3389/fcell.2021.622459
16. Izquierdo AG, Lorenzo PM, Crujeiras AB. Epigenetics and precision medicine in diabetes and obesity prevention and management. *Epigenetics Precis Med.* 2022:327-46. DOI: 10.1016/B978-0-12-823008-4.00012-3
17. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aissi D, Wahl S, et al. DNA methylation and body-mass index: A genome-wide analysis. *Lancet.* 2014;383:1990-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62674-4
18. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Milagro FI, Navas-Carretero S, Carreira MC, et al. DNA methylation map in circulating leukocytes mirrors subcutaneous adipose tissue methylation pattern: a genome-wide analysis from non-obese and obese patients. *Sci Rep.* 2017;7. DOI: 10.1038/SREP41903
19. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Role of epigenomic mechanisms in the onset and management of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019. DOI: 10.1007/s11154-019-09485-0
20. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: Epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update.* 2015;21:249-61. DOI: 10.1093/humupd/dmu060
21. Crujeiras AB, Díaz-Lagares A, Carreira MC, Amil M, Casanueva FF. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: A potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer. *Free Radic Res.* 2013;47:243-56. DOI: 10.3109/10715762.2013.772604
22. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Moreno-Navarrete JM, Sandoval J, Hervas D, Gomez A, et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. *Transl Res.* 2016;178:13-24.e5. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.002
23. Arpón A, Milagro FI, Ramos-Lopez O, Mansego ML, Santos JL, Riezu-Boj JI, et al. Epigenome-wide association study in peripheral white blood cells involving insulin resistance. *Sci Rep.* 2019;9. DOI: 10.1038/s41598-019-38980-2
24. Akinyemiju T, Do AN, Patki A, Aslibekyan S, Zhi D, Hidalgo B, et al. Epigenome-wide association study of metabolic syndrome in African-American adults. *Clin Epigenetics.* 2018;10. DOI: 10.1186/s13148-018-0483-2
25. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, et al. Identification of differentially methylated region (DMR) networks associated with progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2018;8. DOI: 10.1038/s41598-018-31886-5
26. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Stefansson OA, Macias-Gonzalez M, Sandoval J, Cueva J, et al. Obesity and menopause modify the epigenomic profile of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:351-63. DOI: 10.1530/ERC-16-0565
27. Crujeiras AB, Morcillo S, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Castellano-Castillo D, Torres E, et al. Identification of an episinature of human colorectal cancer associated with obesity by genome-wide DNA methylation analysis. *Int J Obes.* 2019;43:176-88. DOI: 10.1038/s41366-018-0065-6
28. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Alfredo Martinez J. Association of Methylation Signatures at Hepatocellular Carcinoma Pathway Genes with Adiposity and Insulin Resistance Phenotypes. *Nutr Cancer.* 2019;71:840-51. DOI: 10.1080/01635581.2018.1531136

29. Izquierdo AG, Carreira MC, Boughanem H, Moreno-Navarrete JM, Nicoletti CF, Oliver P, et al. Adipose tissue and blood leukocytes ACE2 DNA methylation in obesity and after weight loss. *Eur J Clin Invest.* 2022;52. DOI: 10.1111/eci.13685
30. Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira MC, Martínez JA, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5037-44. DOI: 10.1210/jc.2009-2566
31. Contreras RE, Schriever SC, Pfluger PT. Physiological and Epigenetic Features of Yoyo Dieting and Weight Control. *Front Genet.* 2019;10. DOI: 10.3389/fgene.2019.01015
32. Núñez-Sánchez MÁ, Jiménez-Méndez A, Suárez-Cortés M, Martínez-Sánchez MA, Sánchez-Solís M, Blanco-Carnero JE, et al. Inherited Epigenetic Hallmarks of Childhood Obesity Derived from Prenatal Exposure to Obesogens. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20. DOI: 10.3390/ijerph20064711
33. Iglesia Altaba I, Larqué E, Mesa MD, Blanco-Carnero JE, Gomez-Llorente C, Rodríguez-Martínez G, et al. Early Nutrition and Later Excess Adiposity during Childhood: A Narrative Review. *Horm Res Paediatr.* 2022;95:112-9. DOI: 10.1159/000520811
34. Perez-Cornago A, Mansego ML, Zulet MA, Martinez JA. DNA hypermethylation of the serotonin receptor type-2A Gene is associated with a worse response to a weight loss intervention in subjects with metabolic syndrome. *Nutrients.* 2014;6:2387-403. DOI: 10.3390/nu6062387
35. Keller M, Yaskolka Meir A, Bernhart SH, Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, et al. DNA methylation signature in blood mirrors successful weight-loss during lifestyle interventions: the CENTRAL trial. *Genome Med.* 2020;12:97. DOI: 10.1186/s13073-020-00794-7
36. Garcia-Lacarte M, Milagro FI, Zulet MA, Martinez JA, Mansego ML. LINE-1 methylation levels, a biomarker of weight loss in obese subjects, are influenced by dietary antioxidant capacity. *Redox Rep.* 2016;21:67-74. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000029
37. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, Milagro FI, Goyenechea E, Abete I, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. *Regul Pept.* 2013;186:1-6. DOI: 10.1016/j.regpep.2013.06.012
38. Nicoletti CF, Pinhel MS, Noronha NY, Jácome A, Crujeiras AB, Nonino CB. Association of MFSD3 promoter methylation level and weight regain after gastric bypass: Assessment for 3 y after surgery. *Nutrition.* 2020;70:110499. DOI: 10.1016/j.nut.2019.04.010
39. Cao Q, Wang X, Jia L, Mondal AK, Diallo A, Hawkins GA, et al. Inhibiting DNA methylation by 5-Aza-2'-deoxycytidine ameliorates atherosclerosis through suppressing macrophage inflammation. *Endocrinology.* 2014;155:4925-38. DOI: 10.1210/en.2014-1595
40. Chen YS, Wu R, Yang X, Kou S, MacDougald OA, Yu L, et al. Inhibiting DNA methylation switches adipogenesis to osteoblastogenesis by activating Wnt10a. *Sci Rep.* 2016;6. DOI: 10.1038/srep25283
41. Sakamoto H, Kogo Y, Ohgane J, Hattori N, Yagi S, Tanaka S, et al. Sequential changes in genome-wide DNA methylation status during adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;366:360-6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.11.137
42. Shore A, Karamitri A, Kemp P, Speakman JR, Lomax MA. Role of Ucp1 enhancer methylation and chromatin remodelling in the control of Ucp1 expression in murine adipose tissue. *Diabetologia.* 2010;53:1164-73. DOI: 10.1007/s00125-010-1701-4
43. Liang J, Jia Y, Yu H, Yan H, Shen Q, Xu Y, et al. 5-Aza-2'-Deoxycytidine Regulates White Adipocyte Browning by Modulating miRNA-133a/Prdm16. *Metabolites.* 2022;12. DOI: 10.3390/metabo12111131
44. Lorenzo PM, Izquierdo AG, Rodriguez-Carnero G, Fernández-Pombo A, Iglesias A, Carreira MC, et al. Epigenetic Effects of Healthy Foods and Lifestyle Habits from the Southern European Atlantic Diet Pattern: A Narrative Review. *Adv Nutr.* 2022;13:1725-47. DOI: 10.1093/advances/nmac038
45. Pauwels S, Symons L, Vanautgaerden EL, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, et al. The influence of the duration of breastfeeding on the infant's metabolic epigenome. *Nutrients.* 2019;11. DOI: 10.3390/nu11061408
46. Sherwood WB, Bion V, Lockett GA, Ziyab AH, Soto-Ramírez N, Mukherjee N, et al. Duration of breastfeeding is associated with leptin (LEP) DNA methylation profiles and BMI in 10-year-old children. *Clin Epigenetics.* 2019;11. DOI: 10.1186/s13148-019-0727-9
47. Matias SL, Anderson CE, Koleilat M. Breastfeeding moderates childhood obesity risk associated with prenatal exposure to excessive gestational weight gain. *Matern Child Nutr.* 2023;19. DOI: 10.1111/mcn.13545
48. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, Yan J, Kantor FR, Krook A, et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep.* 2013;3:1020-7. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.03.018



49. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Obesity-Related Epigenetic Changes After Bariatric Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:232. DOI: 10.3389/fendo.2019.00232
50. Rönn T, Ling C. Effect of exercise on DNA methylation and metabolism in human adipose tissue and skeletal muscle. *Epigenomics*. 2013;5:603-5. DOI: 10.2217/epi.13.61
51. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie M-E, Mill J, Pérusse L, et al. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:309-20. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28085
52. Nicoletti CF, Pinhel MAS, Noronha NY, de Oliveira BA, Salgado Junior W, Jácome A, et al. Altered pathways in methylome and transcriptome longitudinal analysis of normal weight and bariatric surgery women. *Sci Rep*. 2020;10:6515. DOI: 10.1038/s41598-020-60814-9
53. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Noronha NY, Pinhel MAS, Dantas WS, Jácome A, et al. DNA methylation pattern changes following a short-term hypocaloric diet in women with obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1345-53. DOI: 10.1038/s41430-020-0660-1
54. Nicoletti CF, Roschel H, Merege-Filho C, Lima AP, Gil S, Pinhel MAS, et al. Exercise training and DNA methylation profile in post-bariatric women: Results from an exploratory study. *Front Sport Act Living*. 2023;5:1092050. DOI: 10.3389/fspor.2023.1092050
55. Crujeiras AB, Izquierdo AG, Primo D, Milagro FI, Sajoux I, Jácome A, et al. Epigenetic landscape in blood leukocytes following ketosis and weight loss induced by a very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with obesity. *Clin Nutr*. 2021;40:3959-72. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.010
56. Lorenzo PM, Sajoux I, Izquierdo AG, Gomez-Arbelaes D, Zulet MA, Abete I, et al. Immunomodulatory effect of a very-low-calorie ketogenic diet compared with bariatric surgery and a low-calorie diet in patients with excessive body weight. *Clin Nutr*. 2022;41:1566-77. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.05.007
57. Crujeiras AB, Gomez-Arbelaes D, Zulet MA, Carreira MC, Sajoux I, de Luis D, et al. Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress? *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:1570-8. DOI: 10.1038/ijo.2017.138
58. Sajoux I, Lorenzo PM, Gomez-Arbelaes D, Zulet MA, Abete I, Castro AI, et al. Effect of a Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on Circulating Myokine Levels Compared with the Effect of Bariatric Surgery or a Low-Calorie Diet in Patients with Obesity. *Nutrients*. 2019;11. DOI: 10.3390/nu11102368
59. Castro AI, Gomez-Arbelaes D, Crujeiras AB, Granero R, Aguera Z, Jimenez-Murcia S, et al. Effect of A Very Low-Calorie Ketogenic Diet on Food and Alcohol Cravings, Physical and Sexual Activity, Sleep Disturbances, and Quality of Life in Obese Patients. *Nutrients*. 2018;10. DOI: 10.3390/nu10101348
60. Arguelles AO, Meruvu S, Bowman JD, Choudhury M. Are epigenetic drugs for diabetes and obesity at our door step? *Drug Discov Today*. 2016;21:499-509. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.12.001

[ r e v i s i ó n ]

# Monodosis en nutrición enteral, ¿debemos/podemos potenciarla en nutrición clínica?

## *Single doses in enteral nutrition, should/can we promote them in clinical nutrition?*

Juan José Silva Rodríguez

Unidad de Nutrición (Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición). Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz). España

### Palabras clave

Nutrición enteral  
intermitente,  
complicaciones,  
seguridad, evidencia,  
recomendaciones,  
monodosis, calidad  
de vida.

### >>RESUMEN

La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral ha elaborado unas recomendaciones sobre prácticas de seguridad en terapia nutricional enteral. En general, hacen referencia a la prevención de complicaciones derivadas de errores en el modo de administración, las condiciones higiénicas y de conservación, la identificación, la prescripción de la fórmula y el seguimiento. Todas ellas se concretan en decenas de normas que debemos y podemos cumplir los profesionales sanitarios. Pero en muchas ocasiones no pueden cumplirlas todos los pacientes y sus cuidadores. La innovación técnica consistente en envases monodosis de 375 ml de un solo uso, para nutrición enteral

intermitente por sonda gástrica, administrada de modo sencillo mediante sistema de gravedad, siempre estéril, a temperatura ambiente y dentro de las dosis recomendadas por las sociedades científicas, puede disminuir o eliminar muchas complicaciones al eludir los riesgos, por lo que el entorno de la medicina tiene la responsabilidad de reflexionar si debe y/o puede potenciarla en nutrición clínica. Desde la reciente declaración de los cuidados nutricionales como un Derecho Humano es ético considerar que los pacientes desnutridos tienen los mismos derechos que los demás pacientes a que se exploren nuevas estrategias de administración más cómodas y seguras.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 183-198

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5126

### Correspondencia

Juan José Silva Rodríguez  
Email: marjuanjose@hotmail.com

## Key words

Intermittent enteral nutrition, complications, safety, evidence, recommendations, single-doses, quality of life.

## <<ABSTRACT

The American Society for Enteral and Parenteral Nutrition has developed recommendations on safe practices in enteral nutritional therapy. In general, they refer to the prevention of complications derived from errors in the method of administration, hygienic and storage conditions, identification, prescription of the formula and monitoring. All of them are specified in dozens of standards that we as health professionals must and can comply with. However, in many cases, not all patients and their caregivers can comply with them. The technical

innovation consisting of single-use 375 ml single-dose containers for intermittent enteral nutrition by gastric tube, administered in a simple way through a gravity system, always sterile, at room temperature and within the doses recommended by scientific societies, can reduce or eliminate many complications by avoiding risks, so the medical environment has the responsibility to reflect on whether it should and/or can enhance it in clinical nutrition. Since the recent declaration of nutritional care as a Human Right, it is ethical to consider that malnourished patients have the same rights as other patients to explore new, more comfortable and safe administration strategies.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 183-198

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5126

## >>INTRODUCCIÓN

¿Debemos potenciar la monodosis en nutrición enteral intermitente por sonda nasogástrica o de gastrostomía (NES)? Si fuera así, ¿podríamos hacerlo? Ninguna de estas preguntas se ha realizado hasta ahora en el entorno de la nutrición clínica, al menos no consta en la literatura científica. Por tanto, inicialmente, cualquier lector con interés en las posibles respuestas por cuestión de competencias o desempeño profesional, tiene la oportunidad de explorarlas sin prejuicios en uno u otro sentido, como afortunadamente constituye la norma en la profesión médica.

En un primer paso, y para no adolecer de sustento científico, es necesario extraer del cuerpo de conocimiento de la nutrición clínica las causas de las complicaciones de la NES susceptibles de ser solucionadas o minoradas a través de la existencia de envases monodosis. Este análisis se puede enmarcar en el primer nivel del cuidado nutricional durante la enfermedad desde la perspectiva de su reciente consideración como Derecho Humano: el abordaje de la causalidad<sup>1,2</sup>.

Las dosis intermitentes de nutrición enteral indicadas en los informes médicos son habitualmente diferentes a la presentación farmacéutica de los envases. No obstante, si el entorno de la

medicina considera que ello no constituye ningún problema para el paciente, familiar o cuidador, bastará con informar y educar acerca de los numerosos cuidados sobre seguridad y prevención ya conocidos en las guías clínicas<sup>3</sup>. En este caso, habría que esperar a la aparición de otra innovación diferente a la monodosis que disminuyera los riesgos y por tanto la lista de cuidados específicos a los que atender.

En un segundo paso, para ayudar a comprender el objeto de este artículo, sería interesante realizar un análisis basado en la experiencia personal de expertos en nutrición clínica que incluyera si merece la pena el esfuerzo que supone para el circuito sanitario una innovación tan relevante como es introducir el concepto de monodosis en NES. Para ello, sería imprescindible contar no solo con los médicos, sino también con los verdaderos responsables de administrar el tratamiento en la práctica, que habitualmente no son médicos, sino enfermeras, familiares, cuidadores e incluso el propio paciente. El criterio de cualquier profesional que haya administrado en persona NES durante largo tiempo a un paciente es producto del empirismo y le cualifica de modo específico para ponderar aspectos relacionados con la seguridad, la adherencia, la eficacia y, de modo muy especial, con la calidad de vida asociada a la NES. Si se trata de un médico se equiparará a aquellos especialistas que, de modo natural, ejecutan en persona las técnicas que

indican y tienen una opinión formada basada en la praxis, como puede ser cualquier especialidad quirúrgica y muchas otras.

Por todo lo anterior, y aunque el tratamiento nutricional es un tratamiento médico, para la elaboración de las guías prácticas de nutrición enteral domiciliaria (NED), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) ha incluido tradicionalmente en los grupos de trabajo médicos, farmacéuticos, enfermeras, dietistas y representantes de los pacientes<sup>4</sup>. De hecho, en el campo de la nutrición clínica las sociedades científicas suelen ser multidisciplinares o realizar estudios en grupos multidisciplinares, pues entienden que todos los profesionales se retroalimentan de sus experiencias, acercando así el tratamiento a las necesidades y problemas reales<sup>5-7</sup>. Ello se corresponde con el segundo nivel de abordaje del cuidado nutricional desde la perspectiva de los Derechos Humanos: el análisis de la obligación, ayudando a definir quién tiene la obligación, qué obligaciones son y para quién<sup>2</sup>.

En una última fase, y a falta de ensayos clínicos y trabajos específicos acerca de errores en la administración de la NES o estudios prospectivos sobre calidad de vida que incluyan explícitamente la variable “administración de un envase monodosis”, es importante, y constituye un acto de buena práctica médica, no descartar que el paciente prefiera un envase con las dosis exactas indicadas por su médico.

En definitiva, es necesario realizar estos trabajos de investigación con los envases monodosis ya disponibles de modo pionero en el sistema sanitario español, pues seguridad, adherencia y calidad de vida son parámetros predisponentes que condicionan al parámetro desencadenante final: el estado nutricional del paciente. Ello constituye el último nivel de abordaje: el análisis de intervención, consistente en identificar las intervenciones necesarias para salvaguardar las necesidades de los beneficiarios de derecho y mejorar la actuación de los garantes de esos derechos<sup>2</sup>.

En resumen, vamos a analizar si debemos y/o podemos potenciar la investigación de mejoras en nutrición clínica en general, y la monodosis en NES en particular.

## >> ¿DEBEMOS UTILIZAR EL TÉRMINO MONODOSIS EN NUTRICIÓN ENTERAL POR SONDA DESDE EL PUNTO DE VISTA LÉXICO?

Desde el punto de vista léxico, existen diferentes contextos: según la Real Academia Española, monodosis y unidosis son sinónimos, aunque en el caso de unidosis se incluye el vocablo “envase”.

Tanto unidosis como monodosis son palabras actualmente válidas, pero unidosis proviene del inglés *unit-dose* y debería traducirse correctamente con dos palabras: “dosis unitaria”, no como “unidosis”<sup>8</sup>. En nutrición clínica, “algunos conceptos y términos de traducción anglosajona directa pueden utilizarse en situaciones diferentes, dando lugar a posibles malentendidos, o, incluso, a contradicciones”<sup>9</sup>.

Por todo ello, y dado que monodosis es el término más extendido en español, este último es pertinente<sup>10</sup>.

## >> ¿DEBEMOS UTILIZAR EL TÉRMINO MONODOSIS EN NUTRICIÓN ENTERAL POR SONDA DESDE EL PUNTO DE VISTA CONCEPTUAL?

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera formato monodosis “aquel que contiene una unidad de dosificación del producto que puede ser dispensada sin fraccionamiento del contenido”<sup>11</sup> y expresa la conveniencia de implementar “las medidas legislativas necesarias para garantizar la adecuación de los envases a las pautas y tiempos de tratamiento habituales de acuerdo con los criterios de buena práctica médica”<sup>12</sup>.

Y, ¿cuáles son las pautas de tratamiento habituales de acuerdo con los criterios de buena práctica médica en nutrición enteral intermitente por sonda gástrica? Según la reciente guía práctica de NED de la ESPEN publicada en 2022, y en la que se concretan 61 recomendaciones basadas en la evidencia actual y opinión de expertos, las dosis habituales por bolos son entre 200 ml y 400 ml en cada toma<sup>4</sup>.

Dada la relevancia de ambas instituciones, estas dos descripciones son necesarias y suficientes para que el autor de este artículo no se considere autorizado para negar que cualquier envase de NES entre ambos volúmenes constituye un envase monodosis.

Actualmente existen dos envases específicamente diseñados para administración por sonda y que se encuentran dentro de los márgenes de dosis habituales concretadas por ESPEN: son los envases de 250 ml y de 375 ml, cuya utilidad se analizará en el apartado correspondiente.

Desde el punto de vista conceptual, la nutrición enteral es un tratamiento médico, que, como cualquier otro, tiene que ser indicado por un médico, habitualmente especialista en endocrinología y nutrición, y requiere la realización de un informe a través de los programas específicos de prescripción en cada administración sanitaria. Su dosificación se calcula mediante fórmulas matemáticas que incluyen, entre otros, el peso, la edad y circunstancias clínicas, es decir, igual que la mayor parte de los fármacos.

Para facilitar el cumplimiento del paciente y evitar errores en la administración, se impone en todos los medicamentos un formato adaptado a las pautas más habituales. Por ejemplo, no se concibe la indicación de 350 mg cada 8 horas de un antibiótico cuya presentación farmacéutica es de 500 mg, obligando al paciente a fraccionarlo, guardar una parte para la siguiente toma, mezclar los sobrantes y realizar permanentes cálculos a partir de ese momento. Sin embargo, en NES intermitente esto sí ocurre, y los formatos existentes más habituales (de 500 ml y en algunos casos de 1.000 ml) no coinciden con las pautas más habituales según las guías de práctica clínica de sociedades científicas.

El entorno de la medicina y la farmacia puede no conocer esta discordancia o no darle importancia, siempre en función del grado de implicación con una disciplina joven e innovadora como es la nutrición clínica. Pero no es prudente descartar que la inexistencia de monodosis en NES sea causa directa o indirecta de errores de administración, complicaciones, falta de adherencia y pérdida de calidad de vida relacionada con la salud. Todo ello es más frecuente en pacientes oncológicos graves y ancianos con deterioro

cognitivo, pérdida de memoria o dificultad para realizar cálculos e implementar con constancia y corrección las recomendaciones de los facultativos y el equipo multidisciplinar.

En este sentido, en España, el diagnóstico más frecuente en pacientes con NED es la enfermedad neurológica que cursa con afagia o disfagia severa (59 %); el 54,8 % requiere ayuda total; la edad mediana es de 71,5 años, y se espera que en el futuro aumente por el progresivo envejecimiento de la población<sup>13,14</sup>.

Podría constituir un error considerar que las recomendaciones de la AEMPS no deben aplicarse a los envases de nutrición enteral por no entenderse conceptualmente como una terapia médica, pues, como se ha comentado previamente, lo es por definición<sup>15</sup>, y lo contrario obviaría hechos relevantes como el tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad, la nutrición basada en la evidencia, la nutrición órgano-específica, la fármaco-nutrición o la nutrición inmunomoduladora<sup>16,17</sup>.

Tampoco es oportuno sacar del contexto general a la nutrición enteral por considerarla erróneamente solo un alimento, sin incluir el adjetivo médico, pues constituiría una inexactitud de concepto<sup>5,18</sup>. Pero, incluso en este caso, seguiría estando justificado el término monodosis, pues ya se aplica en alimentos habituales por cuestiones de higiene, seguridad alimentaria, racionalización de la ingesta, prevención de errores y facilidad de uso, lo que se puede objetivar en el notable esfuerzo actual por normalizar la alimentación y la dieta hospitalaria<sup>19</sup>.

Pero la NES no solo es un tratamiento y un alimento médico, es un soporte nutricional sin el cual en muchos casos no es posible vivir. En resumen, en cualquiera de sus concepciones el término monodosis está justificado en NES.

## >> LAS INNOVACIONES TÉCNICAS EN MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN Y LAS COMPLICACIONES DE LA NES: UNA ASOCIACIÓN INVERSA

Antes de analizar las ventajas de la utilización de envases monodosis en NES, es oportuno realizar un recuerdo acerca de cómo las innovaciones



técnicas de tipo material y las complicaciones de la nutrición enteral han constituido tradicionalmente una asociación inversa.

Cuando las sondas nasogástricas estaban elaboradas de caucho o látex eran rígidas y gruesas, demostrándose frecuentes complicaciones, como úlceras por presión en el ala de la nariz, abscesos del septum nasal, sinusitis, otitis medias, odinofagia, inflamación por cuerpo extraño, erosiones, úlceras e incluso perforaciones faríngeas, esofágicas y gástricas, así como fístulas traqueoesofágicas.

Todas estas complicaciones disminuyeron hace muchos años con el desarrollo de las sondas de silicona, y especialmente de poliuretano, mejorando la calidad de vida y minorando la necesidad de cuidados<sup>20,21</sup>.

El desarrollo de las técnicas de gastrostomía, especialmente por implantación endoscópica percutánea, eliminó definitivamente algunos de los riesgos descritos anteriormente y mejoró la seguridad y la comodidad de los pacientes, por lo que está recomendada para administración de NES a medio-largo plazo en los pacientes sin contraindicaciones (recomendación B, consenso fuerte)<sup>4,22</sup>.

El desarrollo de nuevos sistemas de conexión *ENFit* que cumplen la norma ISO-80369-3:2016, generó un hito en el esfuerzo internacional para garantizar la seguridad de los pacientes. Con ello se evitan errores de conexión en la administración de fluidos a nivel hospitalario<sup>23</sup>.

La mejora en el diseño de las bombas de infusión de NE, más precisas e intuitivas, menos pesadas y con baterías extraíbles, ha mejorado la seguridad y autonomía del paciente<sup>24</sup>.

Estas innovaciones se debieron hacer y se pudieron hacer.

Sin embargo, realizando un análisis detenido de las complicaciones que aún están por solucionar o disminuir en NES intermitente, se puede observar que el catálogo de recomendaciones y cuidados para evitarlas ha experimentado muy pocos cambios en las últimas décadas.

Desde una perspectiva ajena a la disciplina de la nutrición clínica, podría parecer que algunas complicaciones son inherentes a la NES y que el método más efectivo para evitarlas son nor-

mas: normas que trasladan la responsabilidad del éxito o fracaso terapéutico a la capacidad del paciente o cuidador para cumplirlas. Debemos descargar parte de esa responsabilidad en el esfuerzo innovador de la comunidad científica, pues la NES está considerada una terapia compleja<sup>25</sup>, y los errores humanos en la administración de medicamentos más sencillos suponen el 48,2 % del total en el ámbito ambulatorio<sup>26</sup>. Según la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN), la administración de la NES tiene “un importante potencial de error” que puede conducir a resultados no óptimos para los pacientes. Entre los errores que pueden surgir se cita una evaluación incompleta de la tolerancia del paciente a la alimentación enteral, lo que aumenta el riesgo de aspiración bronquial o complicaciones gastrointestinales, así como contratiempos con la bomba y la contaminación microbiana de la fórmula<sup>3</sup>.

Todo lo anterior entra dentro de los objetivos de la administración de NES intermitente por sistema de gravedad utilizando envases monodosis estériles, de un solo uso, que contengan dosis dentro de los márgenes recomendados.

## >> ¿QUÉ COMPLICACIONES DE LA NES PUEDEN SER SOLUCIONADAS POR LA MONODOSIS EN EL ÁMBITO DOMICILIARIO?

Las complicaciones digestivas de la NES pueden estar asociadas a la patología de base, pero también a la propia administración, y estas son las que tienen mayor repercusión clínica, ya que son motivo, en un elevado porcentaje de casos, de interrupción más o menos prolongada de la NE<sup>27</sup>.

Los vómitos constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la NES, alcanzando una prevalencia del 23 %<sup>28</sup>. Las náuseas también son frecuentes, oscilando entre el 10 y el 20 %<sup>29</sup>, y ambos pueden estar asociados a repleción gástrica y exceso de volumen. El reflujo gastroesofágico se encuentra entre el 12,5 y el 30 % en pacientes neurológicos o con traqueostomía, respectivamente<sup>30</sup>.

Entre las causas más frecuentes de todo ello está la velocidad de infusión demasiado rápida, y la primera recomendación es disminuir el ritmo de



los bolos<sup>31</sup>. Para muchos facultativos, el método de bolos por jeringa es sencillo, pero en la práctica existe una realidad que no debe pasar inadvertida: la administración de 1.500 ml de NES, añadiendo el agua de lavados y/o medicación, obliga al paciente o familiar a presionar entre 40 y 50 jeringas diarias, todos los días durante semanas, meses o años. Por lo tanto, debemos estar alerta ante las siguientes circunstancias:

Muchos pacientes con NES por disfagia orofaríngea son ancianos o están incapacitados para la administración, y sus cuidadores pueden estarlo también<sup>13,14,28,32</sup>. En la literatura científica no se encuentran antecedentes de estudios donde se analice expresamente la capacidad para presionar tal número de jeringas diarias, pero sí está demostrado que en pacientes ancianos una disminución de la fuerza prensil por sarcopenia implica pérdida de independencia<sup>33</sup>. La compresión de una jeringa de NES es exactamente un movimiento prensil de la mano. Por otra parte, la discapacidad para realizar el movimiento de pinza por dolor articular en el contexto de artrosis sintomática de las manos es muy prevalente, y está relacionada con la edad<sup>34</sup>.

Si la persona que implementa la administración presenta cualquiera de estos problemas, puede acabar incumpliendo la recomendación de presionar lentamente concretada en algunos manuales: 10/15 ml/min o entre 60 y 90 min/toma<sup>27</sup>, administrarla mucho más deprisa y constituir la causa de la intolerancia<sup>31</sup>. También influye que la administración correcta implica gran dedicación: no todos los familiares o cuidadores disponen de las horas necesarias. Tal vez por estas cuestiones el 92 % de los cuidadores de pacientes con NED expresa tener mayor fatiga que antes de tener el familiar en casa<sup>35</sup>. No debemos ni podemos obviar esta cifra.

En un estudio reciente sobre complicaciones asociadas a la NES que incluye un análisis estadístico potente, la nutrición en bolos por jeringa se ha asociado "con prácticamente todas las complicaciones gastrointestinales, y esta modalidad de alimentación puede explicar el aumento de la velocidad de infusión, con un cambio abrupto en las paredes gastrointestinales o un cambio rápido de temperatura". En este mismo estudio, el uso de la gravedad intermitente fue un factor protector contra el vómito, la regurgitación, el estreñimiento, la diarrea y la distensión abdominal en comparación con la alimentación en bolo<sup>36</sup>.

Por tanto, las complicaciones digestivas se pueden paliar mediante un sistema de nutrición enteral intermitente por sistema de gravedad. Pero dado que para evitar náuseas y vómitos no se deben administrar más de 400 ml en cada toma<sup>37</sup>, y los envases más habituales son de 500 ml, el paciente o familiar está obligado a estar pendiente constantemente de parar el goteo en todas las tomas de todos los días para evitar la sobredosificación, lo que puede provocar fatiga y ansiedad permanente al cuidador.

Con la utilización de los envases monodosis de NES por sistema de gravedad, la sobredosificación causada por olvido u error es imposible.

Las diarreas en pacientes con NES son frecuentes, entre el 2-92 % según casos, y pueden estar asociadas a circunstancias clínicas y a una velocidad de infusión demasiado rápida. La causa más habitual de las relacionadas con la NE es una mala técnica de administración: fórmula a temperatura inadecuada y volúmenes elevados en un período breve de tiempo, sin olvidar la contaminación bacteriana de la fórmula<sup>27,31</sup>.

En un sistema abierto, si la persona que implementa la administración tiene que guardar los restos de nutrición en un frigorífico a 4 °C<sup>5,38</sup>, no podemos exigirle que siempre administre la nutrición a temperatura ambiente para evitar las diarreas.

Con la utilización de envases monodosis por sistema de gravedad, la NES se administra siempre a temperatura ambiente.

El riesgo de diarreas por gastroenteritis en el contexto de contaminación microbiológica de la NES es un riesgo relevante, y la guía ASPEN sobre prácticas de seguridad advierte que se han objetivado contaminaciones en las jeringas y en los contenedores a pesar de los lavados<sup>3</sup>.

Con la utilización de envases monodosis por sistema de gravedad, la NES se administra siempre estéril.

En los sistemas abiertos no se deben mezclar nutriciones para rellenar, por suponer un crecimiento microbiano exponencial. Se recomienda siempre utilizar los sistemas cerrados, pero pueden ser costosos debido al empaque de la fórmula y al desperdicio de la fórmula no utilizada,

y la mayoría de los envases cerrados se desechan después de 24 horas, con el consiguiente coste económico<sup>3</sup>.

Con la utilización de envases monodosis de NES por sistema de gravedad y en horarios fisiológi-

cos, la existencia de sobrantes de nutrición enteral probablemente disminuye.

En la tabla I se esquematizan los eventos de seguridad y su relación con el sistema de administración.

<b>TABLA I. EVENTOS DE SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL POR SONDA GÁSTRICA Y EL PAPEL DE LA MONODOSIS EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO ASOCIADO</b>				
<b>Evento de seguridad</b>	<b>Causas del evento descritas</b>	<b>Modalidad de administración</b>	<b>Riesgos del evento descritos</b>	<b>Prevención propuesta</b>
<b>Sobredosificación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olvido de detención del goteo utilizando envases mayores de la dosis pautada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema cerrado por goteo en gravedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Diarreas</li> <li>• Aspiración, neumonía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: atención y vigilancia en todas las tomas</li> <li>• Sistema cerrado mediante administración por gravedad de envases monodosis (con dosis precisas)</li> </ul>
<b>Infradosificación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad de lectura de las líneas de envase</li> <li>• Error de la nutribomba</li> <li>• Error en los cálculos de sobrantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema cerrado por gravedad o por nutribomba</li> <li>• Sistema abierto por contenedor o bolos por jeringa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición calórica</li> <li>• Desnutrición proteica</li> <li>• Deshidratación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: atención y vigilancia en todas las tomas</li> <li>• Instrucciones del manejo de la bomba y calibrado periódico</li> <li>• Sistema cerrado mediante administración por gravedad de envases monodosis (con dosis precisas)</li> </ul>
<b>Administración a bajas temperaturas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conservación de los sobrantes en frigorífico para su reutilización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema cerrado por gravedad o por nutribomba</li> <li>• Sistema abierto por contenedor o bolos por jeringa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreas</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extraer sobrantes del frigorífico 15-90 min antes de la administración según temperatura exterior</li> <li>• Sistema cerrado mediante administración por gravedad de envases monodosis a temperatura ambiente (de usar y tirar sin conservar)</li> </ul>
<b>Administración demasiado rápida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad física o de disponibilidad para la administración regular de las dosis a la velocidad adecuada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema abierto mediante bolos por jeringa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Diarreas</li> <li>• Aspiración, neumonía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: administración lenta: 3-4 min/jeringa, 10-15 ml/min</li> <li>• Sistema cerrado mediante administración por gravedad de envases monodosis en horarios fisiológicos (sin necesidad de presionar jeringas)</li> </ul>
<b>Administración demasiado lenta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de dosis de volumen elevado en las tomas (500 ml: 3-6 h/ toma, 3 o 4 veces/día)</li> <li>• Temperatura fría de la fórmula</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema cerrado por goteo en gravedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solapamiento de las tomas</li> <li>• Riesgo global de reflujo, vómitos y aspiración por uso permanente</li> <li>• Obturación de la sonda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización de nutribombas</li> <li>• Utilización de envases monodosis (con dosis precisas y en rangos habituales)</li> </ul>
<b>Contaminación microbiana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de higiene en la manipulación y existencia de restos sobrantes en contenedor, sistemas o jeringas</li> <li>• Mezclas de distintos envases o mala conservación de restos sobrantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema abierto con contenedor gravedad o nutribomba</li> <li>• Sistema abierto mediante bolos por jeringa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroenteritis: fiebre, náuseas, vómitos dolor abdominal, diarreas</li> <li>• Desnutrición proteica</li> <li>• Desnutrición calórica</li> <li>• Deshidratación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: higiene en la administración, lavados de material fungible, cambios periódicos, uso entre 4-8 h en sistema abierto o 12 h en domicilio, y 24-48 h en cerrado, conservación de sobrantes en frío</li> <li>• Sistemas de administración cerrados</li> <li>• Administración de envases monodosis (siempre estériles, de usar y tirar)</li> </ul>

## >> ¿QUÉ COMPLICACIONES DE LA NES PUEDEN SER SOLUCIONADAS POR LA MONODOSIS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO?

Las ventajas en la prevención de todas las complicaciones descritas para el ámbito domiciliario se pueden aplicar al hospitalario, pero en este último la monodosis en NES tiene además ventajas específicas.

Los diferentes sobrantes de los envases se pueden almacenar en las mesas o frigoríficos de las plantas de enfermería en residencias y hospitales, donde se pueden entremezclar todos. Es una buena práctica prever errores de identificación del envase, recomendándose codificación de barras en los contenedores de NES y etiquetas específicas para pacientes<sup>3</sup>. Es un riesgo tan relevante que está considerado como el indicador de calidad en la dimensión seguridad más valorado en nutrición clínica<sup>39</sup>.

Con la utilización del envase monodosis, la NES intermitente se administra siempre recién abierta y sin problemas de identificación, como el resto de los medicamentos.

Por otra parte, el sistema de administración a través de contenedores no solo se usa a domicilio, todavía se utiliza en algunos centros hospitalarios y residencias. Evitarlos constituye una buena práctica desde el punto de vista higiénico y disminuye la carga de trabajo de enfermería, “cuya labor en aspectos tan básicos como la nutrición se ve absorbida por otros quehaceres”<sup>40</sup>.

Tal y como se expresa en el Documento de estandarización sobre las vías de acceso de nutrición enteral en adultos, que aglutina a cuatro sociedades científicas, la administración del embalaje cerrado reduce el riesgo de contaminación porque no hay manipulación, ahorra costes al no necesitar preparación, es fácilmente identificable y la posibilidad de confusión con los productos es mínima. También se afirma que permite la gestión de volúmenes precisos<sup>41</sup>, pero, para ello, las enfermeras tienen que estar permanentemente pendientes del volumen infundido en todas las tomas para pararas a tiempo cuando la dosis no coincide con el envase.

La guía ASPEN sobre prácticas de seguridad se basa en varios estudios de enfermería para resumir que las decisiones clínicas de enfermería mejoran el cumplimiento de las directrices y su protagonismo facilita los procesos de cambio para mejorar la atención. Si el uso de “envases listos para usar y tirar” es más seguro y cómodo que los “envases listos para usar, parar y volver a administrar, y/o guardar e identificar”, más seguros y cómodos que la nutrición intermitente por contenedores y que los bolos por jeringa, podría incorporarse el uso de la monodosis como indicador de calidad en la evaluación del soporte nutricional en base a estudios de enfermería. Pero son necesarios estudios para confirmar su posibilidad y relevancia como indicador de calidad.

Con el envase monodosis el contenedor de plástico prácticamente desaparece (con el consiguiente ahorro económico), requiere menor atención a los tiempos por enfermería y la NES se administra siempre estéril con un envase nuevo.

Las prácticas de seguridad del paciente (PSP) para ancianos hospitalizados o institucionalizados se consideran una mejora de la calidad. Los efectos adversos de medicamentos, bombas de infusión y errores de medicación requieren educación, capacitación del personal, cambios de procesos estructurados y rediseño del flujo de trabajo. La fatiga de la alarma es una PSP que precisa una cultura de seguridad y, finalmente, las intervenciones para mejorar las transiciones de atención al alta hospitalaria son una PSP, especialmente en adultos mayores<sup>42</sup>.

Por ello, el tratamiento nutricional por sonda debe ser ensayado en el hospital y coincidir con el domiciliario para mejor aprendizaje del cuidador al alta hospitalaria “en las mismas condiciones/circunstancias que tendrá en su casa y usando las mismas técnicas que a domicilio”<sup>31</sup>. Pero la realidad es muy diferente, y se recomiendan sistemas de administración distintos según el ámbito en la mayor parte de las guías de práctica clínica. Este problema es muy antiguo y provoca cambios súbitos en el modo de administración, falta de aprendizaje práctico, dudas y, en algunos casos, ansiedad justificada por parte de los familiares, así como retrasos en el alta hospitalaria<sup>42</sup>.

La Organización Mundial de la Salud informa que hasta el 46 % de los errores ocurren cuando se escriben nuevas órdenes al ingreso o al alta del paciente<sup>43</sup>, y ello puede ser más frecuente en NES, pues se trata de una terapia mucho más compleja que la medicación convencional, y casi siempre se cambia el método de administración con vistas al alta.

La guía ASPEN sobre prácticas de seguridad es muy consciente de la magnitud de este problema, y recomienda establecer la tolerancia del paciente al mismo soporte domiciliario y asegurarse de “proporcionar instrucciones escritas y verbales al paciente y/o a sus cuidadores mucho antes del alta”<sup>3</sup>.

Con la utilización del envase monodosis, la NES intermitente por sistema de gravedad puede constituir el mismo sistema de administración en el hospital y en el domicilio, pues una vez comprobada la tolerancia por enfermería, el paciente o familiar puede administrar la monodosis durante el ingreso al no tener que realizar cálculos, mediciones de lo infundido ni cuidados de conservación del sobrante.

En la tabla II se desarrolla la relación de eventos de seguridad en NES específicamente en el ámbito hospitalario, y el papel de los envases monodosis en la prevención del riesgo asociado.

## >> ¿EXISTE EL ENVASE MONODOSIS IDEAL?

La innovación consistente en envases monodosis de 375 ml emprende la línea sugerida por la guía ASPEN sobre prácticas de seguridad, que, en su sección 5: “Adquirir, seleccionar/preparar, etiquetar y administrar”, considera un tema importante para investigaciones futuras “el tamaño óptimo de las fórmulas”<sup>3</sup>. Aunque pueda sorprender al entorno de la nutrición clínica, esta afirmación solo puede significar que, según ASPEN, el tamaño de los envases actuales se puede optimizar. Ello requiere un análisis atento de las recomendaciones:

En pacientes con trastornos de origen neuromotor que impiden la deglución y precisan sonda, se recomienda utilizar fórmulas poliméricas normoproteicas, y solo ocasionalmente hiperpro-

teica o hipercalórica<sup>31</sup>. Las primeras son las mejor toleradas, y la actitud ante el riesgo de aspiración es disminuir la densidad y reducir el aporte de grasas<sup>27</sup>.

En las fórmulas actuales, para alcanzar los requerimientos diarios de micronutrientes: vitaminas, minerales y oligoelementos, son necesarios 1500 ml/24 h de NE estándar<sup>44</sup>, polimérica normocalórica, por lo que para respetar la clásica recomendación de realizar las tomas en horarios habituales de las comidas: desayuno, almuerzo, merienda y cena (D-A-M-C)<sup>27,37</sup>, las dosis de NES intermitente han de ser de 375 ml.

La dosis de 375 ml está dentro de las pautas habituales según ESPEN, entre 200 y 400 ml por toma, cuyos márgenes han permanecido inalterados desde hace varias décadas incluso por guías de gastroenterología<sup>30</sup> y asumidos en la literatura.

Por otra parte, las tomas de 375 ml coinciden casi exactamente las recomendaciones explícitas en la Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. “(...) aunque teóricamente los adultos pueden tolerar 350 ml de fórmula infundidos en 10 minutos (infusión gástrica), la mayoría de los pacientes, especialmente los niños y los ancianos, requieren períodos más largos de infusión”<sup>31</sup>.

Pongamos un ejemplo práctico, reflejo de la realidad en los hogares cuando se utilizan los envases comunes de 500 ml: si se administran 350 ml en cada toma, van sobrando del envase las siguientes cantidades: 150, 300, 450, 100, 250, 400 ml y así sucesivamente, nunca coinciden los restos, y el paciente se ve obligado a realizar permanentes cálculos y a mezclar nutriciones, o conectar dos veces frascos distintos y a administrar la NES a diferentes temperaturas. Esto es inevitable con cualquier dosis pautada.

Con los envases monodosis de 375 ml solo hay que administrar y desechar, sin cálculos ni medidas de conservación.

Por otra parte, la ASPEN recomienda un tiempo límite de infusión para los sistemas de NES abiertos: un máximo de 4 a 8 horas (12 horas en el hogar), para evitar la contaminación microbiana<sup>3</sup>. Ello hay que advertirlo si se prevén sobrantes.

**TABLA II. EVENTOS DE SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL POR SONDA GÁSTRICA Y EL PAPEL DE LA MONODOSIS EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO ASOCIADO, ESPECÍFICAMENTE EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO**

Evento de seguridad	Causas del evento descritas	Modalidad de administración	Riesgos del evento descritos	Prevención propuesta
<b>Error en la identificación del envase de nutrición enteral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reutilización de restos sobrantes de envases abiertos y conservados en centros donde existen varias fórmulas</li> <li>• Utilización de contendores</li> <li>• Falta de protocolos de identificación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema cerrado en gravedad o por bomba</li> <li>• Sistema abierto por contenedor en gravedad o bomba</li> <li>• Sistema abierto en bolos por jeringa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones clínicas derivadas de la administración de fórmulas erróneas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: establecimiento y cumplimiento de protocolos de identificación codificada adjunta al envase</li> <li>• Sistema cerrado mediante administración de envases monodosis de usar y tirar con identificación de origen</li> </ul>
<b>Error en el tratamiento nutricional en la transición al alta hospitalaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación de sistemas de administración distintos en ámbito ambulatorio y hospitalario</li> <li>• Falta de evaluación suficiente de la tolerancia</li> <li>• Falta de práctica y comprensión por parte del paciente, familiar o cuidador de un tratamiento nuevo o más complejo antes del alta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transición del sistema abierto o cerrado por gravedad o por nutribomba al sistema de bolos por jeringa</li> <li>• Transición de sistema de nutrición continua a nutrición intermitente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia a la nutrición enteral: complicaciones digestivas, metabólicas, respiratorias e infecciosas</li> <li>• Desnutrición calórico- proteica y deshidratación</li> <li>• Reingresos</li> <li>• Cambios frecuentes de fórmulas</li> <li>• Pérdida de calidad de vida a nivel domiciliario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: suficiente comprobación de la tolerancia al cambio de sistema de administración antes del alta hospitalaria</li> <li>• Sesiones educativas acerca de los cuidados y el tratamiento de las complicaciones del nuevo sistema de administración verbales y por escrito</li> <li>• Mismo sistema de administración en hospital y en domicilio previamente ensayado por familiar al no precisar cálculos ni conservación de sobrantes: sistema cerrado por gravedad de envases monodosis</li> </ul>
<b>Tomas intermitentes fuera de horarios fisiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomas frecuentes (5-7) por administración de dosis pequeñas al utilizar el sistema de bolos por jeringa en el medio hospitalario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema abierto en bolos por jeringa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de tomas por administración fuera de los turnos de enfermería</li> <li>• Sobrecarga laboral en enfermería</li> <li>• Glucemias capilares erróneas en pacientes diabéticos con pautas de insulina por solapamiento de tomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema cerrado mediante administración por gravedad de envases monodosis en horarios fisiológicos, en dosis habituales según guías clínicas</li> </ul>
<b>Administración continua y/o nocturna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de nutrición enteral continua con nutribomba durante 24 h en pacientes sin intolerancia comprobada a nutrición intermitente</li> <li>• Comodidad, factibilidad y menor dedicación en la prescripción y los cuidados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema abierto o cerrado mediante administración continua con nutribomba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor riesgo de aspiración inadvertida en pacientes inconscientes con disfagia orofaríngea durante la noche</li> <li>• Resistencia a la insulina a medio plazo</li> <li>• Menos fisiológica</li> <li>• Hiponutrición por detenciones continuas por pruebas complementarias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normas de seguridad: atención y vigilancia, medidas posturales incluyendo posición semiincorporada o elevación del cabecero a 30°</li> <li>• Comprobación de tolerancia a administración mediante sistema cerrado por gravedad de envases monodosis en horarios fisiológicos</li> </ul>



Algunos autores consideran positivo que exista oferta de “variedad de volúmenes para la utilización directa de los envases que vienen de fábrica, por su comodidad, disminución de manipulación y ahorro de costes”<sup>47</sup>; sin embargo, en España, con el paso del tiempo, la disponibilidad ha quedado prácticamente reducida al envase de 500 ml, salvo excepciones. Estamos de acuerdo en que la oferta se amplíe, y en nuestro centro se solicitó en 2019 la inclusión de un envase monodosis de 250 ml para NES intermitente con los argumentos aquí planteados, dándose de alta en enero de 2020 y quedando disponible en el sistema integral de gestión hospitalaria de la comunidad española de Andalucía, por lo que tenemos una cierta experiencia en su utilización, siempre positiva, y que podrá confirmarse con ensayos clínicos y encuestas de satisfacción, tanto en pacientes como en enfermería.

Recientemente, el envase de 250 ml ha sido mejorado con la innovación de un sistema de conexión Simplink™ de Nestlé Health Science®, que permite la autoadministración por parte del paciente consciente portador de gastrostomía sin necesidad de jeringas ni otros sistemas<sup>45</sup>. El envase de 250 ml es útil en pautas de inicio, en pacientes que no toleran bolos mayores o con vida activa. También se puede utilizar en NES pediátrica.

En la literatura existe variabilidad acerca de cuáles son las dosis tolerables en NES. En trabajos recientes se especifica que los bolos por jeringa deben ser de 300 ml como máximo<sup>46</sup>; en otros, se hace una referencia flexible a volúmenes no superiores a 300-500 ml mediante jeringa a 20 ml/minuto, repitiendo la operación entre 5 a 8 veces/día, o, mediante sistema de gravedad, en 3-6 o 3-4 horas si se administran 500 ml, repitiendo la operación 3-4 veces/día<sup>47-49</sup>.

Las recomendaciones cuando se han de utilizar 500 ml por toma son adecuadas a dicha dosis, pero multiplicando las horas por las tomas el paciente puede estar recibiendo la nutrición enteral durante todo el día y la noche debido a la lentitud con la que tiene que administrarse, y puede quedar duda acerca de si en esos 500 ml como máximo se incluyen los lavados con agua antes y después. En todo caso, en general, se ha comprobado un mayor riesgo de diarrea en

pacientes cuando se aumenta el tiempo de administración y el volumen de la dosis<sup>36</sup>.

Entendemos que la variabilidad de las recomendaciones hace referencia al tipo de paciente y su patología de base, y que es el estudio individualizado de cada caso el que debe definir el tratamiento, por ejemplo: un paciente joven con disfagia por un tumor de cabeza y cuello con el aparato digestivo íntegro podría tolerar tomas máximas de 500 ml, aunque está comprobado un reflujo gastroesofágico hasta en el 30 % en pacientes traqueostomizados<sup>30</sup>. Pero un anciano con disfagia por patología neurológica o un paciente oncológico con quimioterapia o radioterapia susceptible de náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarreas, probablemente no tolere bolos de 500 ml. El sumatorio de los dos supuestos anteriores constituyen la gran mayoría de la NED ya objetivada en los primeros registros en España, con un 41,2 y un 33 %, respectivamente<sup>50</sup>.

Volviendo a la cita de ESPEN, y considerando que bolos mayores de 400 ml no son habituales, y la de SENPE, considerando tolerables tomas entre 350 y 400 ml en pacientes ancianos y con náuseas, respectivamente, entendemos que un envase monodosis ideal debe adaptarse a todo ello.

Es importante recordar que en dosis menores a 375 ml se tendría que aumentar el número de tomas para cumplir las necesidades de micronutrientes, quedando estas fuera de los horarios fisiológicos y de las comidas habituales en los hogares y hospitales de D-A-M-C. Esta asincronía puede afectar a la calidad de vida del paciente y del familiar, a la planificación laboral de enfermería, y sin duda, a la regulación de las pautas de insulina en diabéticos que reciban 5 o 6 tomas. Para evitar esto, se podría recurrir a la administración de fórmulas hipercalóricas en menos tomas, pero pueden ser peor toleradas y en ese caso ESPEN recomienda utilizar bombas<sup>4</sup>.

La utilización de bombas en el ámbito domiciliario es excepcional. Si se utilizan deben tener las siguientes características: tener una precisión del 10 % del volumen administrado (recomendación B), se deben calibrar periódicamente (B), deben utilizarse de forma segura y no deben interferir



el descanso de los pacientes (B)<sup>7</sup>, pero, al mismo tiempo, es necesario que dispongan de alarmas audibles y visuales de obstrucción, de batería baja, de fugas etc.<sup>47</sup>.

Se deben realizar innovaciones para que las bombas sean menos pesadas y más intuitivas. Hay que tener en cuenta que la mayor parte de los pacientes son ancianos, por lo que el avance tecnológico o aplicación digital no debe sobrepasar la capacidad de comprenderlo y dominarlo. El sistema de administración debe ser lo más sencillo posible<sup>37</sup>.

Según ASPEN, “la posible falta de fiabilidad de las bombas puede ser una fuente de estrés no solo para el personal y los cuidadores, sino también para los pacientes, incluidos aquellos en el hogar”<sup>3</sup>. En todo caso, la infusión de NE intermitente por bombas domiciliaria u hospitalaria no soluciona el problema de la necesidad de calcular permanentemente las dosis, las diferencias de temperatura, la necesidad de conservación de sobrantes ni su identificación. La monodosis de 375 ml sí puede solucionar todos ellos, y además se puede infundir por bomba si es necesario. Dosis pequeñas en NES obligan al aumento del número de dosis y dosis altas al aumento del volumen de la ingesta: se ha comprobado que ambos factores provocan mayores problemas gastrointestinales<sup>36</sup>.

No existe el envase monodosis ideal, pero el de 375 ml es el más ajustado a las recomendaciones actuales para la administración de NES intermitente.

## >> ¿PODEMOS POTENCIAR LA MONODOSIS EN NUTRICIÓN CLÍNICA?

En los apartados anteriores se concreta la razón por la que debemos potenciar la monodosis en NES intermitente: hay que trasladar las recomendaciones de las sociedades científicas a hechos reales en el marco de la transferencia del conocimiento.

Pero ¿puede la comunidad médica potenciar la monodosis en NES de una manera eficaz?

Sí, pero solo si lo hace basándose en los problemas detectados por las sociedades científicas,

porque “las estrategias de mejora de la seguridad del paciente respaldadas por una mejor comprensión de la naturaleza del daño evitable al paciente tienen mayores perspectivas de eficiencia (porque son más específicas) e implementación (porque los médicos pueden reconocer fácilmente su valor)”<sup>51</sup>.

Quienes no pueden potenciarla son los enfermos solos. Si en las encuestas de calidad de vida se demuestra que los pacientes prefieren algo tan lógico como que las dosis indicadas y las dosis de los envases coincidan, no podrán ver cumplidas sus expectativas sin la ayuda de la comunidad científica.

En la actualidad, el envase monodosis de 375 ml existe en España, conteniendo varias fórmulas respecto a concentración calórica y proteica, por lo que es factible el cumplimiento de cualquier necesidad nutricional.

La Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Sanitaria (AHRQ, por sus siglas en inglés) indica que no se deben desperdiciar ideas, que hay que mejorar la seguridad de la atención médica involucrando a pacientes y familias, y se debe priorizar la tecnología y el intercambio de información sanitaria. Todo ello culmina en su informe: “Haciendo que la atención médica sea más segura IV: Informe final sobre la priorización de las prácticas de seguridad del paciente (PSP) para una nueva revisión o respuesta rápida”<sup>42</sup>.

En la actualidad, la desnutrición relacionada con la enfermedad es un problema muy preocupante. En el año 2022, las cuatro principales sociedades internacionales de nutrición clínica: ASPEN, ESPEN, Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE), y Sociedad Asiática de Nutrición Parenteral y Esteral (PENSA), junto con representantes del Foro Europeo de Pacientes (EPF) la Federación Europea de Asociaciones de Dietistas (EFAD), y una red mundial de más de 70 sociedades nacionales, han elevado la Declaración Internacional sobre el Derecho Humano al Cuidado Nutricional, “Declaración de Viena”. Entre sus cinco principios éticos se encuentra el de la equidad. En virtud de la equidad, los pacientes con desnutrición tienen el mismo derecho que los pacien-

tes con otras patologías a que se exploren nuevos métodos de administración, más sencillos y seguros, tal y como ha sucedido con los dispositivos de administración de insulinas, terapias biológicas, cartuchos inhaladores, parches y otras innumerables innovaciones. “Los profesionales sanitarios deben ejercer el cuidado nutricional con el debido respeto a varios valores éticos fundamentales: atención, responsabilidad, competencia, capacidad de respuesta y solidaridad”<sup>52</sup>.

## >>LA ECONOMÍA

Las empresas del sector de la nutrición clínica, en su ánimo permanente de investigar e innovar para mejorar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes, invierten constantemente en el desarrollo de nuevos envases de suplementación nutricional oral más adaptados a la sujeción, a la deglución, a la apertura, etc. La mayor parte de estas innovaciones están enfocadas a la población anciana o con problemas de manipulación, con lo que se intenta mejorar la adherencia.

Estas iniciativas de los laboratorios se deben y se pueden extender también a los envases para administración de NES, donde está más justificado por constituir un tratamiento más complejo, sujeto a errores y complicaciones, y en pacientes más necesitados de cuidados. Cualquier innovación susceptible de disminuir las complicaciones puede mejorar la adherencia y es una buena inversión a corto, medio y largo plazo, pues la NE cada vez será más eficaz e importante para el tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad.

Un estudio de análisis de costos de 2013 mostró que un sistema cerrado era más caro que un sistema abierto cuando se contabilizaba el desperdicio por paciente y día. Sin embargo, cuando se tuvo en cuenta el tiempo de enfermería en los costos, el gasto del sistema abierto aumentó prácticamente al doble<sup>53</sup>. Si se desarrolla un sistema en el que no se espera desperdicio y al ser cerrado no incrementa el trabajo de enfermería, será económicamente más rentable, aunque son necesarios estudios para comprobarlo.

Si además se comprueba que los envases de 375 ml para NES, al ser de usar y desechar, disminuyen las complicaciones digestivas, infecciosas y nutricionales derivadas de errores en la administración, también serán mucho más rentables, pero son necesarios estudios para confirmarlo.

Si se comprueba que la monodosis en NES incrementa la calidad de vida de los pacientes con NED y sus familiares, serán los comités de ética en nutrición clínica los que decidan si deben y/o pueden ser potenciados. En este sentido, la guía ASPEN sobre prácticas de seguridad, en la sección 5, considera una línea de investigación futura “la satisfacción del paciente y de la enfermería respecto a la seguridad y rentabilidad del sistema cerrado”<sup>3</sup>.

Los envases de NES de 500 y 1000 ml han permanecido inalterables durante décadas, y siguen siendo muy útiles. Pero en nutrición clínica “aún tenemos grandes cosas por descubrir, desmascarar, inventar y conocer... con ilusión, con ganas de cambiar lo inalterable”<sup>53</sup>.

## >>CONCLUSIONES

Debemos potenciar estudios de seguridad, eficacia y encuestas de calidad de vida para crear un cuerpo de conocimiento, y la mejor evidencia posible, acerca de la innovación de envases monodosis de 375 ml para nutrición enteral por sonda nasogástrica y gastrostomía.

Los objetivos de esta innovación son: disminuir o eliminar algunas de las complicaciones más habituales de la NES, mejorar la calidad de vida de pacientes y familiares a nivel domiciliario, así como racionalizar la labor de los profesionales de la medicina y de enfermería a nivel hospitalario. Todo ello en virtud de las recomendaciones de las sociedades científicas de nutrición clínica.

Podemos potenciar la utilización de envases monodosis en NES porque las instituciones relacionadas con la calidad en la atención sanitaria, la seguridad y los derechos de los pacientes con desnutrición instan a los profesionales de la salud y a las empresas del sector a crear innovaciones si están basadas en el cumplimiento de las recomendaciones.

## >>BIBLIOGRAFÍA

1. Nutritional Care is a Human Right. The International Declaration on the Human Right to Nutritional Care “Vienna Declaration”. <https://www.espen.org/files/Vienna-Declaration-2022.pdf>
2. Matía Martín P, Cuerda Compés C, Álvarez Hernández J. ¿Es la atención nutricional durante la enfermedad un derecho humano? *Nutr Hosp.* 2023;40(N.º Extra 1):58-65. DOI: 10.20960/nh.04682
3. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al; ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(1):15-103. DOI: 10.1177/0148607116673053
4. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN practical guideline: Home enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2022;41(2):468-88. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.018.
5. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al; ASPEN Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(2):122-67. DOI: 10.1177/0148607108330314
6. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition Clinical guideline. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Published: 22 February 2006 Last updated: 4 August 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32>
7. Arribas L, Frías L, Creus G, Parejo J, Urzola C, Ashbaugh R, et al. Documento de estandarización del acceso a la nutrición enteral en adultos. Documento de estandarización sobre las vías de acceso en nutrición enteral en adultos. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):1-14. DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7446
8. Ronda Beltrán J. Alerta sobre terminología farmacéutica, Dosis Unitarias. Boletín de atención farmacéutica comunitaria. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Vol. 7, n.º 5, mayo 2003. [https://web.archive.org/web/20110301024448/http://www.isciii.es/htdocs/centros/ens/atencionFarmaceutica/aten\\_farmaceutica\\_vol7\\_5.jsp](https://web.archive.org/web/20110301024448/http://www.isciii.es/htdocs/centros/ens/atencionFarmaceutica/aten_farmaceutica_vol7_5.jsp)
9. Del Olmo García MD, Ocón Bretón J, Álvarez Hernández J et al. Grupo de trabajo ConTSEEN. Términos, conceptos y definiciones en nutrición clínica artificial. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* Vol. 65, n.º 1, pp. 5-16 (enero 2018). DOI: 10.1016/j.endinu.2017.10.008
10. Fundación Instituto Internacional de la lengua Española. Fundéu RAE. Argentina. Monodosis y unidosis, palabras válidas. Abril 2023. Disponible en: <https://fundeu.file.org.ar/page/recomendaciones/id/604/title/-monodosis--y-unidosis-%2C-palabras-v%C3%A1lidas>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Octubre 2012. Nota aclaratoria sobre la resolución de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la adecuación de los formatos de los medicamentos de los grupos terapéuticos j01 y j02. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2012.
12. Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la adecuación de los formatos de los medicamentos de los grupos terapéuticos J01 y J02. Ministerio de Sanidad. 2011. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/regMedicamentos/resolucion-formato-antibioticos.pdf>
13. Wanden-Berghe C, Campos C, Burgos R, Álvarez J, Frías L, Matía P, et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España; años 2016 y 2017. *Nutr. Hosp.* 2019; 36(1):233-7. DOI: 10.20960/nh.02365
14. Abellán A, Aceituno P, Pérez Díaz J, Ramiro D, Ayala A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España. Indicadores estadísticos básicos, Informes Envejecimiento en Red, n.º 22, 38 p. Madrid. 2019.
15. Maldonado Araque C, González Romero S, Pinto García I. Nutrición enteral: concepto, indicaciones, vías y formas de administración. En: Oliveira Fuster G, ed. *Manual de Nutrición Clínica y Dietética.* 4.ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2023. p. 343.
16. Gil Hernández Á. Innovación en la incorporación de macronutrientes en fórmulas de nutrición enteral. *Nutr. Hosp.* 2018;35(spe2):4-12. DOI: 10.20960/nh.1954
17. García Luna PP, Pérez de la Cruz A., eds. *Nutrientes específicos: hacia una nutrición clínica individualizada.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2013.
18. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25(2):180-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.02.007
19. Caracuel García A (coord.), Andrés Carretero MA, Arencibia Rivero T, Arévalo Calzadilla A, et al. Normalización en alimentación hospitalaria y otros establecimientos de restauración social. Grupo de Trabajo de la Sociedad Andaluza de Nutrición Clínica y Dietética (SANCYD) de Normalización en Alimentación Hospitalaria. Madrid: Campofrío Food Group; 2014.
20. Fallis LS, Barron J. Gastric and jejunal alimentation with fine polyethylene tubes. *Arch Surg.* 1952;65:373.

21. Barron J. Tube feeding of post-operative patients. *Surg Clin North Am.* 1959;48:1481.
22. Gomes CA Jr, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SA, Matos D, Waisberg DR, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD008096. DOI: 10.1002/14651858.CD008096.pub4
23. Alzueta Istúriz N, Lacasa Arregui C. Nuevos sistemas de conexión para la administración de nutrición enteral. *Panorama Actual del Medicamento,* 2015;39(388):955-8.
24. White H, King L. Enteral feeding pumps: efficacy, safety, and patient acceptability. *Med Devices (Auckl).* 2014;7:291-8. DOI: 10.2147/MDER.S50050
25. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). *Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition.* London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2006 Feb.
26. Nosek RA Jr, McMeekin J, Rake GW. Standardizing Medication Error Event Reporting in the U.S. Department of Defense. En: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, eds. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 4: Programs, Tools, and Products).* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005 Feb.
27. Molina Baena MB, Pita Gutiérrez F. Nutrición enteral: indicaciones, vías de acceso, monitorización y complicaciones. En: *Manual de endocrinología y nutrición. SEEN.* Última modificación: 29/08/2023. <https://manual.seen.es/article?id=551150fc-bef4-4e9b-adca-3ea1ac18103c>
28. Gómez Candela C, Cos Blanco A, García Luna PP, Pérez de la Cruz A, Luengo Pérez LM, Iglesias Rosado C, et al. Complicaciones de la nutrición enteral domiciliaria: Resultados de un estudio multicéntrico. *Nutr Hosp.* 2003;18(3):167-73.
29. Calvo Bruzos SC, Gómez Candela C, Planas Vila M. *Manual de Nutrición Artificial Domiciliaria.* UNED; 2008; 277-95.
30. Stroud M, Duncan H, Nightingale J; British Society of Gastroenterology. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut.* 2003;52 Suppl 7(Suppl 7):vii1-vii12. DOI: 10.1136/gut.52.suppl\_7.vii1
31. *Guía de Nutrición Enteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud de España.* Segunda edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España; 2008.
32. Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, et al. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. *Clin Nutr.* 2003;22(3):261-6. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00005-0
33. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutr Hosp.* 2018;35(spe3):1-14. DOI: 10.20960/nh.2027
34. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz, F, JuanMas A, et al., en representación del Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de artrosis sintomática en España: Estudio EPISER 2016. *Reumatol Clin.* 2020;17(8):461-70. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.01.008
35. Planas M, Pérez-Portabella C, Rodríguez T, Puiggrós C, Elvira D, Dalmau E. Evaluación del grado de satisfacción de un programa de nutrición enteral domiciliaria. *Nutr Hosp.* 2007; 22:612-5.
36. Wanden-Berghe C, Patiño-Alonso MC, Galindo-Villardón, Sanz-Valero J. Complicaciones asociadas a la nutrición enteral: estudio CAFANE. *Nutrientes.* 2019;11(9):2041. DOI: 10.3390/nu11092041
37. Grupo Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA), Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). *Manual de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. Procedimientos educativos y terapéuticos.* Zaragoza: NADYA-SENPE; 1996.
38. Carbonell R. *Nutrición Enteral: Indicaciones y complicaciones en el paciente médico.* Capítulo 21. 1999. p. 583.
39. Martín Folguera T, Alvarez Hernández J, Burgos Peláez R, Celaya Pérez S, Calvo Hernández MV, García de Lorenzo A, et al; Grupo de Trabajo de Gestión de SENPE. Análisis de la relevancia y factibilidad de indicadores de calidad en las unidades de nutrición [Analysis of the relevance and feasibility of quality indicators in nutrition support]. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):198-204. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100024
40. Ulíbarri JI. La desnutrición hospitalaria. *Nutr. Hosp.* 2003;18(2):53-56. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112003000200001&lng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112003000200001&lng=es)
41. Arribas L, Frías L, Creus G, Parejo J, Urzola C, Ashbaugh R, et al. Documento de estandarización del acceso a la nutrición enteral en adultos. Documento de estandarización sobre las vías de acceso en nutrición enteral en adultos. *Nutr Hosp.* 2014;30:1. DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7446
42. Rosen M, Dy SM, Stewart CM, Shekelle P et al. Final Report on Prioritization of Patient Safety Practices for a New Rapid Review or Rapid Response. Making Healthcare Safer IV. Agency for Healthcare Research and Quality. July 2023. DOI: 10.23970/AHRQEPCC\_MHS4PRIORITIZATION



43. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. Assuring medication accuracy at transitions in care. Patient Safety Solutions. Mayo 2007. <https://www.who.int/publications/m/item/patient-safety-solution-assuring-medication-accuracy-at-transitions-in-care>
44. González Molero I, Bautista Recio C. Nutrición enteral: características de las fórmulas, clasificación y criterios de selección. En: Oliveira Fuster G., ed. Manual de Nutrición Clínica y Dietética. 4.ª ed. Madrid: Díaz de Santos. P. 374.
45. Nestlé Health Science. Productos. <https://www.nestlehealthscience.se/producter/simplink>
46. Cantón A, Cao MP, Ferreiro S, et al. Nutrición enteral domiciliaria. Aula virtual. SEEN. <https://www.seen.es/portal/aula-virtual/nutricion-enteral-domiciliaria-ned/aprende-ned>
47. Álvarez Hernández J, Peláez Torres N, Muñoz Jiménez A. Utilización clínica de la Nutrición Enteral. Nutr Hosp. 2006;21(Supl. 2):87-99.
48. Mesejo A, Civera M, Juan Díaz M. Nutrición enteral. En: , eds. Manual básico de nutrición clínica y dietética. 2.ª ed. Valencia: Hospital Clínico Universitario de Valencia; 2012.
49. Protocolo de valoración y seguimiento nutricional en centros sociosanitarios en Castilla y León. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud. Valladolid; 2019. <https://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/portalmedicamento/images?idMmedia=1302508>
50. Planas M, Castellá M, García Luna PP, Chamorro J, Gómez C, Carbonell MD, et al.; Grupo NADYA-SENPE: Nutrición Enteral Domiciliaria (NED): Registro Nacional del año 2000. Nutr Hosp. 2003;18:34-8.
51. Nabhan M, Elraiyah T, Brown DR, Dilling J, LeBlanc A, Montori VM, et al. What is preventable harm in healthcare? A systematic review of definitions. BMC Health Serv Res. 2012;12:128. DOI: 10.1186/1472-6963-12-128
52. Cárdenas D, Davisson Correia MIT, Hardy G, Ochoa JB, Barrocas A, Hankard R, et al. Nutritional care is a human right: Translating principles to clinical practice. Nutr Clin Pract. 2022;37(4):743-51. DOI: 10.1002/ncp.10864
53. Phillips W. Economic impact of switching from an open to a closed enteral nutrition feeding system in an acute care setting. Nutr Clin Pract. 2013;28(4):510-4. DOI: 10.1177/0884533613489712
54. Salas-Salvadó J. Una ventana abierta hacia el futuro. Opinión. Páginas web SENPE 2001. Nutr Hosp. 2002;XVII(1):1.

[ r e v i s i ó n ]

# Ayuno intermitente en las enfermedades metabólicas y su aplicación en la práctica clínica

## *Intermittent fasting in metabolic diseases and its application in clinical practice*

Beatriz Lardiés Sánchez

Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

### Palabras clave

Ayuno intermitente, enfermedades metabólicas, clínica.

### >>RESUMEN

El ayuno intermitente ha cobrado un especial interés creciente en los últimos años, convirtiéndose en una estrategia dietética más y una herramienta de gran utilidad para lograr la pérdida de peso como objetivo principal en determinados pacientes con obesidad, pero también por los posibles efectos beneficiosos que se han observado en recientes estudios realizados en algunas patologías como la diabetes tipo 2, la enfermedad metabólica hepática, la dislipemia, o los cambios favorables que puede producir en la microbiota intestinal. En este artículo se revisa la evidencia científica más reciente sobre su utilidad en el manejo de estas enfermedades metabólicas, y se dan recomendaciones para su aplicación en nuestra práctica clínica diaria, con el objetivo de optimizar la selección de pacientes que pueden ser candidatos para ponerlo en práctica, los posibles efectos secundarios que puede ocasionar, y tratar de mejorar la adherencia a largo plazo, que actualmente es el mayor desafío. Hay que tener en cuenta que, si bien los datos de estudios en animales y poblaciones clínicas pequeñas son alentadores y se objetivan cambios rápidos y favorables en biomarcadores metabólicos y en cuanto a la pérdida de peso, se necesitan ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral, realizados en humanos, que sean más prolongados en el tiempo, y que además evalúen aspectos como la tolerabilidad y la eficacia sostenida en el tiempo, el grado de restricción energética necesaria en los días de ayuno y el tiempo de ayuno óptimo.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 199-206

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5127

### Key words

Intermittent fasting, metabolic disease, clinical.

### <<ABSTRACT

Intermittent fasting has gained special growing interest in recent years, becoming one more dietary strategy and a very useful tool to achieve weight loss as the main objective in certain patients with obesity, but also due to the

### Correspondencia

Beatriz Lardiés Sánchez  
Email: bealardies@gmail.com

possible beneficial effects that have been observed in recent studies carried out in some pathologies such as type 2 diabetes, metabolic liver disease, dyslipidemia, or the favorable changes that it can produce in gut microbiota. In this article, the most recent scientific evidence on its usefulness in the management of these metabolic diseases is reviewed, and recommendations are given for its application in our daily clinical practice, with the aim of optimizing the selection of patients, the possible side effects, and try to improve adherence in the long term, which is currently the greatest challenge. It must be taken into account that, although data from studies in animals and small clinical populations are encouraging and favorable changes in metabolic biomarkers and weight loss are observed, clinical trials with a larger sample size are needed. They should be performed in humans, being longer in time, and they should also evaluate aspects such as tolerability and sustained efficacy over time, the degree of energy restriction necessary on fasting days, and the optimal fasting time.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 199-206

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5127

## >>AYUNO INTERMITENTE: CONCEPTO Y BASE FISIOLÓGICA

El ayuno intermitente (AI) es un patrón alimentario o enfoque dietético que consiste en alternar períodos de ayuno (abstención del consumo de alimentos) con períodos de ingesta, que se realiza de forma más o menos estructurada, y que se viene utilizando en los últimos años como una estrategia o herramienta más para lograr la pérdida de peso.

La premisa básica del ayuno es promover cambios en las vías metabólicas, los procesos celulares y las secreciones hormonales. Tras 12 a 14 horas de ayuno, se produce un agotamiento de las reservas de glucógeno hepático y un descenso > 20 % en la glucosa sérica, produciéndose la movilización de ácidos grasos y la formación de cuerpos cetónicos en el hígado, que van a ser utilizados como sustrato energético en muchos tejidos durante el ayuno, especialmente el cerebro. El organismo responde al AI minimizando los procesos anabólicos (síntesis, crecimiento y reproducción), favoreciendo los sistemas de mantenimiento y reparación, mejorando la resistencia al estrés, reciclando moléculas dañadas, estimulando la biogénesis mitocondrial y promoviendo la supervivencia celular<sup>1</sup>.

Las principales respuestas fisiológicas del ayuno sobre los indicadores de salud incluyen una mayor sensibilidad a la insulina y descenso de presión arterial, grasa corporal, glucosa, lípidos aterogénicos e inflamación<sup>1,2</sup>.

Respecto a las alteraciones metabólicas que produce el AI (figura 1), la restricción de energía durante 10-14 horas o más da como resultado el agotamiento de las reservas de glucógeno hepático y la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos libres (AGL) en los adipocitos. Estos AGL liberados en la circulación se transportan a los hepatocitos, donde producen los cuerpos cetónicos acetoacetato y beta-hidroxibutirato. Los AGL también activan los factores de transcripción del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR  $\alpha$ ) y el factor de transcripción activador 4, lo que resulta en la producción y liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), una proteína con efectos generalizados en todas las células del cuerpo y cerebro. Los niveles reducidos de glucosa y aminoácidos durante el ayuno dan como resultado una actividad reducida de la vía mTOR y una regulación ascendente de la autofagia. Además, la restricción energética estimula la biogénesis mitocondrial y el desacoplamiento mitocondrial.

## >>MODALIDADES DE AYUNO INTERMITENTE

Existen múltiples modalidades de AI (o también llamado restricción calórica intermitente), siendo las más frecuentes las que se adjuntan en la tabla I.

Resulta fundamental adaptar la estrategia del AI al estilo de vida de cada persona, es decir, individualizar la alternativa de ayuno más adecuada en cada caso concreto.

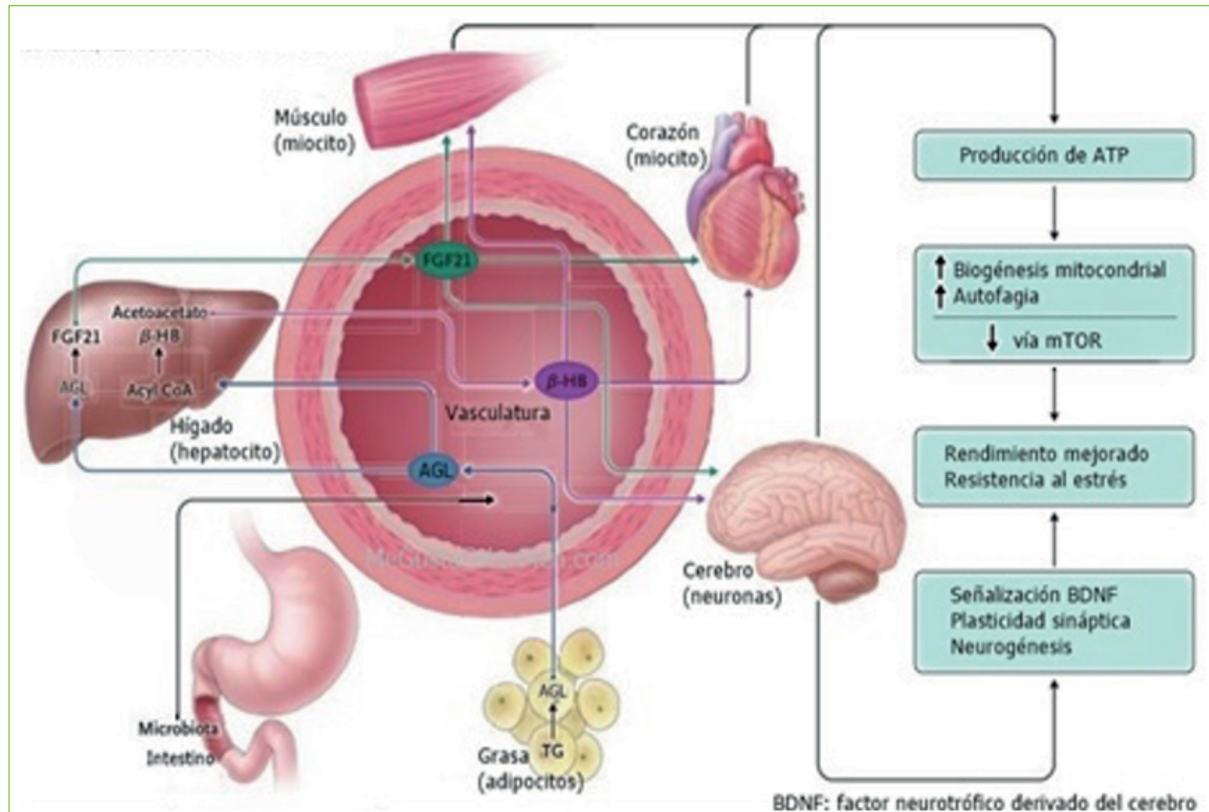


Figura 1. Adaptaciones metabólicas al ayuno intermitente. Adaptado de De Cabo, et al.<sup>2</sup>

TABLA I. MODALIDADES DE AYUNO INTERMITENTE

Protocolo	Frecuencia	Duración del ayuno	Consideraciones adicionales
Alimentación restringida en el tiempo	Todos los días	16 h	La más frecuente en los estudios. La alimentación ocurre durante las otras 8 h del día
Ayuno a días alternos	Día sí, día no	24 h	El día de "ayuno" se consumen como máximo unas 500 kcal
Ayuno periódico o dieta 5:2	Dos veces a la semana	24 h	Dos días de ayuno (máximo de 500 kcal / día) y resto de días comer <i>ad libitum</i> . Los dos días no tienen que ser consecutivos
Ayuno religioso o espiritual (como el del Ramadán)	Entre 29-30 días al año	De 10 a 15 h	No se ingieren alimentos desde la salida del sol hasta su puesta

## >> BENEFICIOS METABÓLICOS ATRIBUIDOS AL AYUNO INTERMITENTE<sup>1</sup>

La mayoría de los estudios sobre el AI se han centrado en la pérdida de peso como objetivo principal, pero también se han observado posibles efectos beneficiosos en:

- Resistencia insulínica.
- Dislipemia, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares.
- Obesidad (con descenso de peso y grasa sobre todo abdominal, por disminución del tiempo



de ingesta, y por regulación del hambre y la saciedad a través de la regulación de la leptina).

- Contribución a la regulación de la microbiota intestinal (digestiones, crecimiento bacteriano, etc.).
- Mejoría del proceso de envejecimiento: activación de rutas metabólicas que mejoran la resistencia al estrés metabólico-oxidativo y la reparación celular.
- Favorece la autofagia.
- Restaura la homeostasis y mejora los mecanismos antiinflamatorios.
- Además, también implica un ahorro de tiempo en preparación de comidas.

A raíz de un artículo de revisión publicado en diciembre de 2019 en la revista *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup>, el AI emerge como una estrategia potencialmente sostenible no solo para lograr el control de la obesidad y la diabetes, sino que se subrayan posibles efectos preclínicos y en ensayos clínicos en obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, cáncer, trastornos neurológicos, insulinoresistencia, dislipemia, hipertensión arterial e inflamación.

Posteriormente, han sido numerosos los estudios que se han realizado sobre los efectos del AI con respecto a mejoras en la composición corporal y la salud metabólica, si bien la mayoría de los datos hasta la fecha provienen de estudios en animales (ratones), y muestran una gran heterogeneidad en los tipos de ayuno, la duración, los grupos control, son de tamaño muestral pequeño, etc.<sup>3,4</sup>.

## >> EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL AYUNO INTERMITENTE

### Sobrepeso y obesidad

La revisión sistemática y metaanálisis de Pellegrini et al.<sup>4</sup> resumió la evidencia más reciente sobre el efecto de la alimentación con restricción de tiempo (TRF) en la pérdida de peso y las variables cardiometabólicas en comparación con los regímenes de tiempo sin restricción. Incluyó cinco ensayos clínicos y seis observacionales, con

un total de 485 sujetos, tiempo de ayuno de entre 12-20 horas de ayuno / día, y una duración de los estudios de entre 4 a 8 semanas.

Se objetivó que la TRF tenía un efecto superior en cuanto a la pérdida de peso en comparación con los enfoques sin restricciones de tiempo, y que existía una asociación inversa entre el TRF y la masa libre de grasa en estudios observacionales (-1,33 kg;  $p = 0,03$ ), así como una disminución global significativa en la glucosa en ayunas con los regímenes de TRF (363 sujetos). A pesar de esto, concluía que se necesitan ensayos clínicos a largo plazo bien diseñados para establecer conclusiones definitivas.

En otra revisión sistemática y metaanálisis<sup>5</sup>, el objetivo fue evaluar la efectividad del AI para disminuir el índice de masa corporal (IMC) y el metabolismo de la glucosa en población sin diabetes. Se seleccionaron 12 artículos, con un total de 545 participantes y una duración media de los estudios de 4-24 semanas. Como resultados, se observó que en comparación con la dieta control, el AI se asoció con una disminución significativa en el IMC, la glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina. Además, la masa grasa tendió a disminuir en el grupo de AI, con aumento significativo de la adiponectina y descenso de la leptina.

En contraste con estos resultados, en 2022 se publicó un artículo en el *New England Journal of Medicine*<sup>6</sup> cuyo objetivo fue comparar la eficacia de la alimentación restringida en el tiempo con restricción calórica versus la restricción calórica sola, en la reducción de peso y los factores de riesgo metabólicos en pacientes con sobrepeso u obesidad. Se incluyó a 118 pacientes que completaron 12 meses de seguimiento. Como resultados, en la pérdida de peso no hubo diferencias significativas entre los dos grupos a los 12 meses de seguimiento (-1,8 kg;  $p = 0,11$ ), y tampoco se observaron diferencias en el perímetro abdominal, el IMC, la masa grasa, la masa magra, la tensión arterial y los factores de riesgo metabólico; concluyendo que un régimen de alimentación con restricción de tiempo no fue más beneficioso en comparación con la restricción calórica diaria en los parámetros comentados.

En el artículo de Stockman et al.<sup>7</sup> se recogen numerosos estudios sobre AI, de los cuales la mayoría muestran algún grado de pérdida de peso (2,5-9,9 %), con pérdida de masa grasa asociada. Sin embargo, destaca que el protocolo, la duración y

las características basales de la población de los estudios son muy variables. Se plantean si la pérdida de peso se produce por el AI o por la intervención en sí, y objetivan tasas de abandono de la práctica de AI de hasta un 40 % de los pacientes. Por lo tanto, a pesar de la importancia estadística de los resultados de la pérdida de peso, la importancia clínica y la practicidad de mantener un régimen de AI puede ser cuestionable.

De esto puede deducirse que, para obtener beneficios en cuanto a pérdida de peso, se necesita restricción calórica, o al menos moderación, y pautas de dieta equilibrada, y que, frente a la dieta hipocalórica, el AI podría aportar mayores beneficios (disminución de la resistencia a la insulina, de grasa abdominal, etc.).

En otra revisión sistemática y metaanálisis<sup>8</sup> en el que se comparaban los efectos de la restricción calórica intermitente y la restricción calórica continua, en adultos con sobrepeso y obesidad, no se objetivaron diferencias en los resultados antropométricos obtenidos en los dos grupos, si bien destacaban como limitaciones la gran heterogeneidad de los estudios, la calidad de la evidencia baja-moderada, y que se trate de estudios a corto plazo con tamaños muestrales pequeños, por lo que recomiendan diseñar y realizar nuevos estudios a largo plazo que mejoren la evidencia disponible. Tampoco se encontró evidencia de que la alimentación restringida en el tiempo, en ausencia de otras intervenciones, fuese más eficaz para perder peso ni que confiriera beneficios cardiometabólicos (como descenso de la hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] o glucemia) en el estudio TREAT (Time-Restricted EATting<sup>9</sup>).

## Diabetes mellitus tipo 2

En cuanto al efecto del AI en pacientes con DM2, en el metaanálisis de Borgundvaag et al.<sup>10</sup>, se incluyeron siete estudios, con 338 participantes que tenían un IMC medio de 35,65 kg/m<sup>2</sup> y una HbA<sub>1c</sub> inicial de 8,8 %. Con el AI, se observó una mayor reducción del peso corporal en -1,89 kg (intervalo de confianza [IC] 95 %: -2,91 a -0,86) en comparación con la dieta estándar, sin heterogeneidad entre estudios. La pérdida de peso adicional por AI era mayor a mayor IMC (> 36 kg/m<sup>2</sup>) y en estudios de menor duración (< 4 meses). El AI no se asoció con mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con una dieta

estándar (HbA<sub>1c</sub> -0,11%; IC 95 % -0,38-0,17). Como conclusiones, el AI se asociaba con una mayor pérdida de peso en pacientes con DM2 en comparación con una dieta estándar, con impacto similar en el control glucémico.

En otro artículo de revisión<sup>11</sup> se concluye que el AI podría mejorar la sensibilidad a la insulina, probablemente a través de una combinación de pérdida de peso y “reprogramación metabólica” (disminución de resistencia a insulina y cambios en niveles de leptina y adiponectina). Cabe destacar los resultados comentados del ensayo clínico de Carter et al.<sup>12</sup>, que incluyó 137 adultos con DM2 que se dividieron en dos grupos: restricción energética intermitente (500-600 kcal/día durante 2 días a la semana y dieta normal resto) *versus* restricción energética continua (1.200-1.500 kcal/día), en los que en un plazo de 12 meses se observaron descensos similares en los niveles de HbA<sub>1c</sub>, si bien se objetivó una mayor reducción de peso con el AI.

## Enfermedad del hígado graso asociada con el metabolismo MAFLD

La revisión sistemática de Yin et al.<sup>13</sup> fue la primera en evaluar la efectividad del AI en pérdida de peso y mejora de parámetros relacionados con la función hepática en pacientes con enfermedad metabólica hepática. En los 417 pacientes incluidos, se observaron diferencias significativas en el peso corporal, IMC, y transaminasas ALT y AST entre el grupo de control en comparación con el de ayuno, mientras que no hubo diferencias en los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y el índice HOMA. Concluyen que el AI es beneficioso para el control del peso y la mejora de las enzimas hepáticas, pero la viabilidad y la seguridad a largo plazo del AI se deben realizar en estudios adicionales. Además, atribuyen la mejoría de los niveles de ALT y AST a través del ayuno al descenso del peso y del IMC.

Por otro lado, en la revisión sistemática de Rózański et al.<sup>14</sup>, se recogen estudios en los que con el ayuno se producía una disminución estadísticamente significativa de los niveles de AST y ALT, asociado a descenso de peso, masa grasa y perímetro abdominal, y en la revisión de Lavalle et al.<sup>15</sup>, destacan el potencial del AI para revertir la inflamación y la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática metabólica.

## Microbiota intestinal y metabolismo

La microbiota intestinal tiene funciones inmunológicas, nutricionales y metabólicas, y participa en el mantenimiento de la homeostasis intestinal del huésped. En personas con obesidad, existe un predominio de *Firmicutes/Bacteroidetes*, mayor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y menor abundancia de *Akkermansia muciniphila* (también en DM2), por lo que se ha planteado si el AI puede mejorar este perfil de la microbiota y de esta manera influir en el estado metabólico del paciente<sup>16</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática de Angoorani et al. de 2021<sup>17</sup>, en la que se incluyeron estudios con modelos animales (20) y humanos (11), la restricción energética parece inducir cambios en la microbiota intestinal que aliviarían determinadas complicaciones metabólicas, y que eran variables según la modalidad de ayuno. Por ejemplo, el ayuno del Ramadán mejoraba los parámetros de salud a través de cambios positivos en la microbiota intestinal, incluida la regulación positiva de *A. muciniphila*, *B. fragilis*, *Bacteroides* y *Lachnospiraceae* productoras de ácido butírico, así como la tendencia decreciente en la abundancia de *Firmicutes* (asociado con la obesidad) y *Enterobacteriaceae* (relacionada con la disminución de la permeabilidad intestinal).

## Otros factores de riesgo cardiometabólicos

En el metaanálisis de Yuan et al.<sup>18</sup>, con el AI se objetivó descenso de la glucosa en ayunas en 0,15 mmol/l (IC 95 %: -0,23; -0,06), de la HbA<sub>1c</sub> en 0,08 (IC 95 %: -0,25; -0,10), de los niveles de insulina en 13,25 UI (IC 95 %: -16,69; -9,82), del índice HOMA-IR en 0,31 (IC 95 %: -0,44; -0,19), del IMC en 0,8 kg/m<sup>2</sup> (IC 95 %: -1,32; -0,28), del peso corporal en 1,87 kg (IC 95 %: -2,67; -1,07), y de la circunferencia de la cintura en 2,08 cm (IC 95 %: -3,06; -1,10), además de reducción de parámetros lipídicos como el colesterol total en 0,32 mmol/l, del LDL 0,22 mmol/l y de los triglicéridos en 0,04 mmol/L. Como limitaciones de los resultados, la gran variación en tipos de ayuno y etnias, y apuntan a la necesidad de comparaciones más estratificadas basadas en la enfermedad, el origen étnico, el tipo de intervención y la duración de la intervención.

Por otro lado, en el metaanálisis de Yang et al.<sup>19</sup>, se observó una reducción estadísticamente signifi-

cativa en los siguientes parámetros: peso corporal (-1,78 kg), circunferencia cintura (-1,19 cm), masa grasa (-1,26 kg), IMC (-0,58 kg/m<sup>2</sup>), presión arterial sistólica (-2,14 mmHg) y diastólica (-1,38 mmHg), glucemia en ayunas (-0,053 mmol/l), insulina en ayunas (-0,8 mUI/l), resistencia a la insulina (-0,21), colesterol total (-0,10 mmol/l) y triglicéridos (-0,09 mmol/l); sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LDL, HDL y HbA<sub>1c</sub>.

## >> ¿ES EL AYUNO INTERMITENTE UNA HERRAMIENTA QUE PUEDE RECOMENDARSE A TODO EL MUNDO?

Hay que tener en cuenta que no siempre está indicado o no se tolera adecuadamente. Si no se realiza de manera correcta, puede acarrear déficit nutricionales y consecuencias para la salud. Además, puede conducir a superávit calórico si se ingieren más calorías de las debidas en la ventana de comida. Por ello, se debe personalizar la estrategia según las características y objetivos del paciente. Es decir, para que realmente sea beneficioso para la salud y se consiga una correcta pérdida de peso, debe realizarse bajo la supervisión de un profesional.

## >> ¿A QUIÉN NO RECOMENDAR EL AYUNO INTERMITENTE?

- Mujeres embarazadas y durante el período de lactancia.
- Ancianos.
- Durante la infancia y adolescencia, con especial hincapié en el riesgo de incitar o encubrir un trastorno de conducta alimentaria como la anorexia o la bulimia (hay que tener cuidado en poblaciones más vulnerables).
- Patologías graves, incluyendo pacientes hospitalizados, dado que en ellos es frecuente la aparición de desnutrición.
- Personas con trastornos metabólicos descompensados, con estrés-ansiedad por ingestas, etc.

## >> POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DEL AYUNO INTERMITENTE

Sensación de hambre, irritabilidad, cefalea, halitosis, astenia, mareos, sensación de frío, falta de concentración, debilidad, trastornos del sueño, estreñimiento o bien diarrea. Generalmente son leves, clínicamente aceptables, ceden con el tiempo, pero hay que informar al paciente.

## >> RECOMENDACIONES PRÁCTICAS SOBRE EL AYUNO INTERMITENTE PARA SU MANEJO EN LA CONSULTA

### ¿Se puede ingerir algo durante el período de ayuno?

- Líquidos sin calorías, priorizando el agua: importante adecuada hidratación.
- Es posible tomar café y té sin azúcar.

### ¿Existe algún horario mejor para hacer ayuno?

- Lo más sencillo: alargar el ayuno nocturno (cenar antes / desayunar más tarde).
- Comenzar con ayuno 12/12 e ir ampliando la ventana de ayuno.

### ¿Qué comer durante el período ventana de alimentación?

- Para aprovechar al máximo los beneficios: ingesta equilibrada, sin excesos, evitando la comida procesada.
- Patrón de dieta mediterránea.
- Si el objetivo es la pérdida de peso: restringir 300-700 kcal.

### ¿Con qué alimentos es mejor “romper” el ayuno?

- Proteína magra fácil de digerir (carne blanca, pescado), en combinación con verduras o vegetales cocinados, y como fuente de grasa: aceite de oliva.
- Alimentos de bajo índice glucémico que no disparen los niveles de insulina.
- Sobre todo evitar ultraprocesados e hidratos de carbono de absorción rápida.

## >> DIFICULTADES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Las pautas de alimentación con 5-6 comidas al día están muy arraigadas en nuestra cultura.
- La adherencia a largo plazo es un desafío.

## >> CONCLUSIONES

- Si bien los datos de estudios de AI en animales y en poblaciones clínicas pequeñas son alentadores y se objetivan cambios rápidos y favorables en biomarcadores metabólicos y en pérdida de peso, se necesitan ensayos clínicos más prolongados en el tiempo y en humanos, con las siguientes consideraciones:
  - Evaluar la tolerabilidad y eficacia sostenida en el tiempo.
  - Grado de restricción energética necesaria en los días de ayuno.
  - Definir el tiempo de ayuno óptimo.
  - Con un mayor tamaño muestral.
- La pérdida de peso puede ser superior en comparación con restricción calórica continua.
- Tener en cuenta el riesgo para poblaciones específicas como niños, ancianos, personas con trastornos de la conducta alimentaria, etc.

Incluso con las anteriores limitaciones, puede ser una estrategia útil en determinados pacientes con obesidad, DM2 o síndrome metabólico.

A corto plazo, podría utilizarse para promover una mayor pérdida de peso y podría ser un impulso. A largo plazo, la adherencia es el factor que más va a condicionar: el cumplimiento a largo plazo es un desafío.

No tiene por qué generar desequilibrios nutricionales relevantes, pero se debe proporcionar asesoramiento y educación alimentaria para cubrir las necesidades nutricionales y evitar deficiencias.

Es importante informar al paciente de los posibles efectos adversos que puede experimentar con el ayuno.

### Declaración de conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.



## >>BIBLIOGRAFÍA

1. Canicoba ME. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2020; 3(2).
2. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:2541-51.
3. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3):631.
4. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):17-33. DOI: 10.1007/s11154-019-09524-w
5. Cho Y, Hong N, Kim KW, Cho SJ, Lee M, Lee YH, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1645.
6. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wie X, Zhang P, et al. Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med*. 2022;386:1495-504.
7. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):172-85.
8. Wang J, Wang F, Chen H, Liu L, Zhang S, Luo W, et al. Comparison of the Effects of Intermittent Energy Restriction and Continuous Energy Restriction among Adults with Overweight or Obesity: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2022;14(11):2315.
9. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1491-9.
10. Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):902-11.
11. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):3.
12. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180756.
13. Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, et al. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;2;8:709683.
14. Rózański G, Pheby D, Newton JL, Murovska M, Zalewski P, Słomko J. Effect of Different Types of Intermittent Fasting on Biochemical and Anthropometric Parameters among Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;14(1):91.
15. Lavalley CM, Bruno A, Ma C, Raman M. The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(21):4655.
16. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 2017;26(4):672-85.
17. Angoorani P, Ejtahed HS, Hasani-Ranjbar S, Siadat SD, Soroush AR, Larijani B. Gut microbiota modulation as a possible mediating mechanism for fasting-induced alleviation of metabolic complications: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)*. 2021;18(1):105.
18. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Int J Endocrinol*. 2022;6999907.
19. Yang F, Liu C, Liu X, Pan X, Li X, Tian L, et al. Effect of Epidemic Intermittent Fasting on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2021;18;8:669325.

[ r e v i s i ó n ]

# La importancia del proceso digestivo. Simuladores gastrointestinales. Implicaciones en la investigación nutracéutica

## *The importance of digestive process. Gastrointestinal simulators. Implications in nutraceutical research*

Ana Belén Martín Diana y Daniel Rico

Centro de Investigación e Innovación en Alimentos Saludables (C-IDEAS). Subdirección de Investigación y Tecnología. Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León (ITACyL). Consejería de Agricultura, Ganadería y Medio Rural. Valladolid. España

### Palabras clave

Digestión *in vitro*,  
simulador  
gastrointestinal,  
microbioma,  
interacción fármaco-  
alimento, absorción,  
biodisponibilidad.

### >>RESUMEN

Investigar la digestión de alimentos utilizando modelos *in vivo* (animales o humanos) es costoso y a veces éticamente cuestionable. Por esta razón, varios modelos *in vitro* han sido desarrollados a lo largo de las últimas décadas por diferentes grupos de investigación. Los primeros y más sencillos protocolos descritos en la literatura son estáticos y sitúan el alimento en biorreactores donde el proceso fisicoquímico y ambiente enzimático del aparato digestivo es imitado en condiciones fijas. Pese a tener un margen de utilidad significativo, la digestión es un proceso dinámico y estos modelos se alejan mucho de la realidad al no someter al alimento a las fuerzas generadas por los movimientos peristálticos, no producirse un flujo gradual del quimo en las diferentes etapas, además de no reproducir los cambios graduales de pH, concentración enzimática y de sales, como ocurre en la digestión real. Los sistemas digestivos dinámicos, aquellos que han incorporado avances en estos aspectos fisiológicos mencionados, han sido validados en muchas ocasiones tanto para la replicabilidad de muchos parámetros de la digestión de alimentos como para la dinámica de disolución y absorción de medicamentos. Se han convertido en herramientas habituales tanto en el desarrollo de alimentos más saludables, el estudio de los efectos de compuestos bioactivos y nutracéuticos, como para etapas de cribado en experimentación de fármacos. Continuar con los avances en el desarrollo de simuladores gastrointestinales más complejos que emulen fielmente la digestión humana facilitará una investigación más ética y más eficiente en la utilización de recursos, en un campo que es fundamental garantizar el papel preventivo que merece la nutrición en el mantenimiento de una buena salud, así como en mejorar la sintomatología y progresión de muchas patologías.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 207-220

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5128

### Correspondencia

Daniel Rico  
Email: ricbarda@itacyl.es

## Key words

*In vitro* digestion, gastrointestinal simulator, microbiome, drug-food interaction, absorption, bioavailability.

## <<ABSTRACT

Research in food digestion using *in vivo* models (animal or human) is expensive and sometimes ethically questionable. For this reason, several *in vitro* models have been developed over the last decades by different research groups. The first and simplest protocols described in the literature are static and place the food in bioreactors where the physicochemical process and enzymatic environment of the digestive system is imitated under fixed conditions. Despite their applicability in many research areas, digestion is a dynamic process, and these models are far from reality as they do not subject the food to the forces generated by peristaltic movements, there is no gradual flow of chyme in the different stages, and in addition they do not reproduce the gradual changes in pH, enzyme concentration and salts, as it occurs in real digestion. Dynamic digestion systems, those that have incorporated advances in those physiological aspects, have been validated on many occasions both for the replicability of many parameters of food digestion and for the dynamics of drug dissolution and absorption. They have become common tools in the development of healthier foods, the study of the effects of bioactive compounds and nutraceuticals, and as screening assays in first stages of drug experimentation. Continued efforts in the development of more complex gastrointestinal simulators that faithfully emulate human digestion will facilitate a more ethical research and more efficient in the use of resources, in a field in which is essential to guarantee the preventive role that nutrition deserves in the maintenance of good health, as well as in improving symptomatology and progression of many pathologies.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (3): 207-220

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5128

## >>SOMOS LO QUE COMEMOS

Nutrición, alimentación y dieta son términos que con frecuencia se utilizan indistintamente y a veces sin una clara diferenciación entre ellos. La nutrición implica un proceso, el cual abarca la ingesta, digestión, absorción, transporte y utilización de nutrientes, hasta finalmente la excreción, para proporcionar la energía y los sustratos (grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y oligoelementos) necesarios para el crecimiento, mantenimiento y reparación del organismo<sup>1</sup>. Sin embargo, cuando hablamos de alimentación, hacemos referencia a la elección voluntaria de los alimentos por parte del individuo, en base a factores tan diversos como son los económicos, sociales, psicológicos o geográficos, entre otros. Finalmente, la dieta relaciona nutrición y alimentación, utilizándose cuando la alimentación se modifica con un objetivo nutricional concreto.

Podremos decir entonces que es la alimentación poco saludable, junto a un estilo de vida sedentario, la que provoca y mantiene la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en todo el mundo, así como de hipertensión, dislipidemia o resistencia

a la insulina, entre otros factores de riesgo para la salud. Estos factores son conocidos como síndrome metabólico e incrementan el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles como enfermedades cardiovasculares, distintos tipos de cáncer, o diabetes tipo 2, siendo este conjunto de enfermedades la principal causa de morbilidad y mortalidad tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados<sup>2</sup>, y suponiendo un enorme coste económico a los sistemas de salud nacionales<sup>3</sup>.

Durante décadas, las recomendaciones dietéticas se han centrado en factores como la ingesta total de grasas y el colesterol en sangre, y los debates dietéticos actuales a menudo se focalizan en las calorías totales y la obesidad; pero el impacto total de la alimentación en la salud se extiende mucho más allá, y así debería reflejarse en la conciencia de todos como consumidores a la hora de elegir nuestros alimentos. Desde el sector de la salud, una buena práctica a la hora de realizar recomendaciones nutricionales debería implicar un enfoque individualizado, basado en la evaluación dietética, dentro de un entorno multidisciplinario siempre que sea posible<sup>4</sup>. La correcta nutrición va más allá de una adecuada ingesta de

nutrientes. Debido a la naturaleza de las matrices alimentarias, la liberación, bioaccesibilidad y biodisponibilidad de estos nutrientes se ve afectada por factores como la presencia de otros compuestos bioactivos, la microestructura u otras propiedades fisicoquímicas del alimento. Basar las recomendaciones nutricionales en el balance energético y cuantificación de macro y micronutrientes supone una simplificación excesiva del proceso nutricional, y al obviarlos podemos estar perdiendo oportunidades de avanzar en la solución a muchos de los retos que se nos presentan a diario en el campo de la alimentación y la salud.

## >>EL SISTEMA DIGESTIVO. ALGO MÁS QUE UN CONJUNTO DE ÓRGANOS

El aparato digestivo es el conjunto de órganos en los que se realiza la función de transformación y absorción de nutrientes presentes en los alimentos (figura 1). Comienza en la boca y el esófago, continuando en el estómago, intestino delgado e intestino grueso. A pesar de la gran complejidad de su funcionamiento, destacan dos procesos

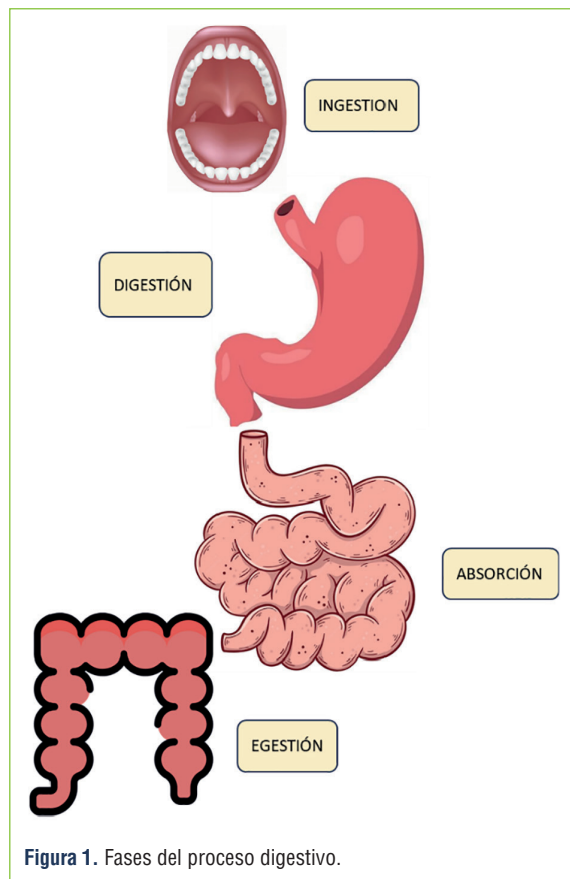
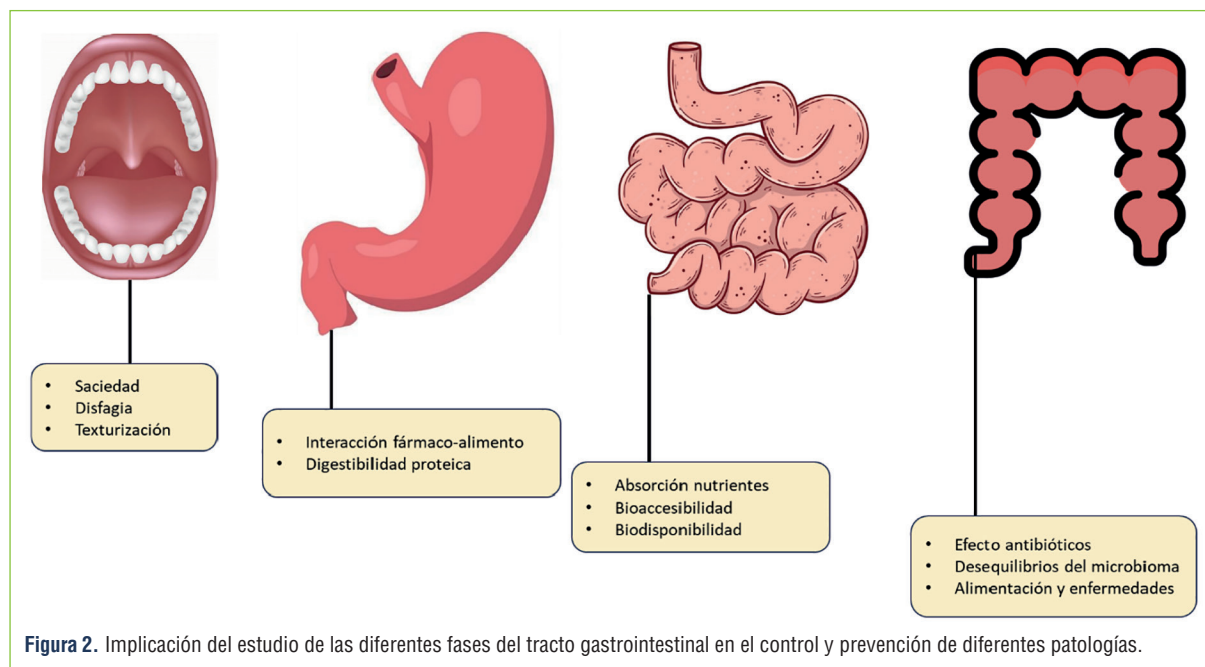


Figura 1. Fases del proceso digestivo.

principales que ocurren de manera simultánea: la reducción física del tamaño de los alimentos, a través de la capacidad muscular del propio sistema, y que facilita la eficiencia en el otro tipo de procesos, las transformaciones químicas, fundamentalmente catalizadas por enzimas que permiten la transformación final de los alimentos en moléculas asimilables.

En la boca tiene lugar la primera etapa de la digestión. La masticación permite la reducción del tamaño de los alimentos, exponiendo una superficie mayor a la actividad enzimática. Junto a ella, la lubricación mediante la saliva facilita la deglución y el tránsito del bolo alimenticio a través del esófago hacia el estómago, así como una primera etapa de digestión de almidones mediante la amilasa salivar. En el estómago ocurre la mezcla de los alimentos con los jugos gástricos, que reducen el pH del medio estomacal por debajo de 3, facilitando la acción de las pepsinas y lipasas para la digestión de proteínas y lípidos. Los movimientos peristálticos del estómago resultan en una mayor mezcla y reducción de tamaño de los alimentos. Facilitado por las contracciones estomacales, el quimo sale de manera gradual al duodeno a velocidad diferenciada dependiendo del estado líquido o sólido de la fracción determinada<sup>5</sup>. Es en el duodeno donde el quimo entra en contacto con las secreciones pancreáticas y biliares, que modifican fuertemente las condiciones fisiológicas del mismo. Estas secreciones se encargan de emulsionar (biliar) las grasas para permitir la acción de las enzimas proteasas, lipasas y amilasas (pancreática). El resto del intestino delgado, el yeyuno y el íleon, con una longitud aproximada de 7 metros, es el órgano encargado de la absorción de la mayor parte de los compuestos liberados de los alimentos. El quimo avanza por movimientos peristálticos, rodeado de la mucosidad intestinal que protege las microvellosidades encargadas de maximizar la superficie de absorción, siendo esta área la encargada de la mayor parte de absorción de nutrientes. Finalmente, el intestino grueso recibe lo que no ha podido ser asimilado por el intestino delgado, y en donde la flora intestinal, compuesta principalmente de bacterias de los filos bacteroidetes y firmicutes, realiza la fermentación de carbohidratos no digeribles (fibra dietética), y reabsorción de agua y electrolitos del quimo<sup>6</sup>. A la multitud de parámetros fisicoquímicos presentes en las distintas etapas y la





fisiología de los órganos responsables, hay que sumar la ya mencionada complejidad intrínseca de las matrices alimentarias y las posibles interacciones entre alimentos.

El estudio de los distintos factores que afectan a la digestión es fundamental para la mejora de las recomendaciones dietéticas, y su efectividad en la prevención de enfermedades y promoción de una salud óptima (figura 2). Comprender las modificaciones que sufren los nutrientes y compuestos bioactivos durante la digestión podrá además repercutir en el desarrollo de productos más saludables por parte de la industria alimentaria, cada vez más consciente de la importancia de ofrecer a los consumidores alimentos nutricionalmente equilibrados, y si es posible con alegaciones más allá de la nutrición, como es el caso particular de los alimentos funcionales, cuya estricta legislación no hace sino reflejar la importancia de este campo en el presente y las expectativas comerciales que genera<sup>7</sup>.

Los avances en el conocimiento del sistema digestivo han permitido el desarrollo de sistemas artificiales de simulación gastrointestinal, cuyas principales ventajas frente a estudios *in vivo* son, por un lado, un menor coste (en tiempo y en recursos) y una mayor reproducibilidad, y por otro, la falta de restricciones éticas de estos ensayos. Otras ventajas menos evidentes, pero no por ello menos interesantes, de los sistemas

*in vitro* son la posibilidad de controlar ciertos parámetros, simulando estados patológicos, o el permitir trabajar con compuestos tóxicos o a dosis tóxicas, en el caso del estudio con fármacos<sup>8</sup>.

## >>COMIENZOS Y EVOLUCIÓN DE LOS DIGESTORES ARTIFICIALES

El estudio del comportamiento de los fármacos y los alimentos una vez ingeridos y sometidos al sistema digestivo no carece de complejidad. Son multitud los factores implicados en el destino de los compuestos activos y nutrientes y su biodisponibilidad final. Esta complejidad ha sido poco a poco valorada en los modelos *in vitro* de digestión, a medida que estos han ido evolucionando en las últimas décadas.

Los primeros estudios de digestibilidad *in vitro* en laboratorio, realizados de manera más o menos rudimentaria con material estándar de laboratorio (vasos de precipitado y agitadores), en condiciones fisiológicamente poco realistas, fueron un primer acercamiento a esta temática en diversos campos como el estudio de la disolución de fármacos en condiciones gástricas, o la digestibilidad proteica en piensos para alimentación animal. Estos estudios se han nutrido del conocimiento obtenido *in vivo*, no sin grandes dificultades, como señalaban

en la década de los 50 Borgström et al.<sup>9</sup>, quienes recalcan el escaso conocimiento en la época del proceso fisiológico de la digestión, pese a la gran cantidad de literatura científica al respecto. Achacaban principalmente esta falta de conocimiento a la falta de datos respecto al alcance de la absorción de nutrientes en las diferentes fases del sistema digestivo.

A principios de los años 90, el panorama de la simulación en laboratorio de los procesos digestivos era ya prometedor, según Boisen y Eggum<sup>10</sup>, quienes resaltaron la importancia de incorporar al menos dos o tres cambios en las condiciones, descartando así los modelos más sencillos de una sola etapa. Señalaron el hecho de que muchos ensayos se veían limitados en su correlación con la realidad de los resultados *in vivo* por su enfoque limitado a un macronutriente, simplificando en exceso las mezclas enzimáticas utilizadas, en lugar de pretender acercarse a una simulación de la digestión de todos los nutrientes en su conjunto. El camino a seguir en el desarrollo de los simuladores gastrointestinales iba definiéndose poco a poco en cuanto a pasos e imitación de la complejidad de las secreciones gastrointestinales.

Tras estos avances, el foco de atención fue puesto en la importancia de simular el diseño y movimiento de los sistemas digestivos, sugiriendo el paso desde reactores de tamaño fijo y agitación interna circular, a modelos más o menos fieles a la realidad en la simulación de los movimientos peristálticos, tanto estomacales como intestinales<sup>11</sup>.

### ¿Qué esperar de los digestores artificiales en investigación nutraceutica? Limitaciones y ventajas frente a la investigación *in vivo*

Las principales ventajas que presenta el uso de modelos artificiales como ensayos *in vitro*, en lugar del estudio *in vivo* de los sistemas digestivos, son por un lado el menor coste (en tiempo y en recursos) y reproducibilidad de los primeros, y por otro las implicaciones éticas de los segundos. Otras ventajas, menos evidentes, pero no menos interesantes de los sistemas *in vitro*, son la posibilidad de controlar ciertos parámetros y el permitir trabajar con compuestos tóxicos o a dosis tóxicas, en el caso del estudio con fármacos.

En el campo de investigación sobre la digestión en modelos *in vitro*, ocurre como en otros cam-

pos de modelización de la realidad, que no está exento de una premisa de trabajo como es la de mantener los modelos lo más sencillos que sea posible, siempre que la correlación con la realidad que trata de simular, es decir, los resultados obtenidos *in vivo*, sea relevante<sup>10</sup>. Esta motivación, que ha acompañado toda la evolución de los sistemas de digestión artificial, se ve claramente reflejada en el planteamiento de los objetivos del reciente esfuerzo coordinado por estandarizar esta metodología, la acción COST INFOGEST<sup>12</sup>. Este esfuerzo de estandarización viene de la gran diversidad de sistemas desarrollados en los últimos años, lo que ha dificultado la comparación de resultados.

Por otro lado, otra de las limitaciones de los sistemas artificiales, la más evidente y quizás la más criticada, es la falta de respuesta fisiológica del cuerpo al propio alimento. Sin embargo, esta limitación puede o no ser un inconveniente, dependiendo del objetivo de la investigación; en el caso, por ejemplo, de evaluar la supervivencia de probióticos en el tracto gastrointestinal, previa su llegada a la zona colónica, tendría menos relevancia que por ejemplo en estudios de farmacodinamia, donde la respuesta fisiológica del individuo es fundamental. Conviene además recordar la ventaja de la repetibilidad de los ensayos *in vitro* con simuladores artificiales, que se debe precisamente a no verse afectados por la fisiología propia del aparato digestivo. Hay que tener presente que la digestión en sí misma no es el objetivo sino el medio para conseguir una toma de muestras relevante en el marco de una investigación determinada.

### >> PRINCIPALES TIPOS DE DIGESTORES ARTIFICIALES: MODELOS ESTÁTICOS Y DINÁMICOS

El esfuerzo investigador en el desarrollo de modelos de digestión *in vitro* se refleja tanto en los esfuerzos por conseguir una estandarización de protocolos sencillos, realizables en laboratorios no especializados, como en la realización de inversiones significativas de recursos en el desarrollo de equipos que tratan de llegar cada vez más lejos en simular la complejidad fisiológica del sistema digestivo. En esta amplia área de trabajo, podemos distinguir *a priori*, como factor diferenciador de dos grandes grupos,

entre modelos estáticos y dinámicos. Los primeros serían aquellos en los que las características bioquímicas de los medios de digestión de cada etapa (en el caso de modelos simulando más de un órgano) son estables y los cambios de una etapa a otra se dan de manera más o menos inmediata, llevándose a cabo en reactores rígidos con agitación convencional (vasos de precipitado, matraces, biorreactores, etc.). De ellos nos ocuparemos en primer lugar en este apartado, pasando a continuación a describir los modelos en donde se ha tratado de incorporar la dinámica natural del proceso digestivo, referida esta tanto a nivel de cambios bioquímicos en el interior del tracto digestivo, como de las fuerzas físicas que ocurren principalmente por los movimientos peristálticos.

### Sistemas estáticos de simulación digestiva

Los sistemas de digestión artificiales estáticos son los de uso más extendido, debido a su bajo coste y simplicidad de implantación en cualquier laboratorio sin necesidad de adquirir equipamiento específico. Como se ha adelantado en el apartado de inicios y evolución de los sistemas de digestión artificial, los sistemas estáticos fueron los primeros en desarrollarse, principalmente para la evaluación de la digestibilidad proteica, y movidos por el interés económico de la optimización de dietas en alimentación animal, para aquellos animales con estómagos sencillos (monogástricos)<sup>10</sup>. Pese a sus limitaciones, tienen un amplio rango de utilidad, principalmente en el estudio de las primeras etapas de la digestión (estomacal e intestinal). Entre los factores de estudio para los que pueden utilizarse este tipo de modelos de digestión encontramos desde la influencia de la microestructura o niveles de fortificación de alimentos, interacción entre componentes de los alimentos (fibra, minerales, etc.), hasta parámetros de procesado de alimentos. La limitación en su condición de modelos estáticos establece su utilidad principalmente en la bioaccesibilidad de nutrientes y compuestos bioactivos, es decir, la fracción de estos que queda liberada de la matriz alimentaria y queda por tanto susceptible de ser absorbida.

El principal problema que ha tenido a lo largo de los años ha sido la falta de homogeneidad entre protocolos, con diferencias a nivel de duración de los procesos, condiciones de pH o concen-

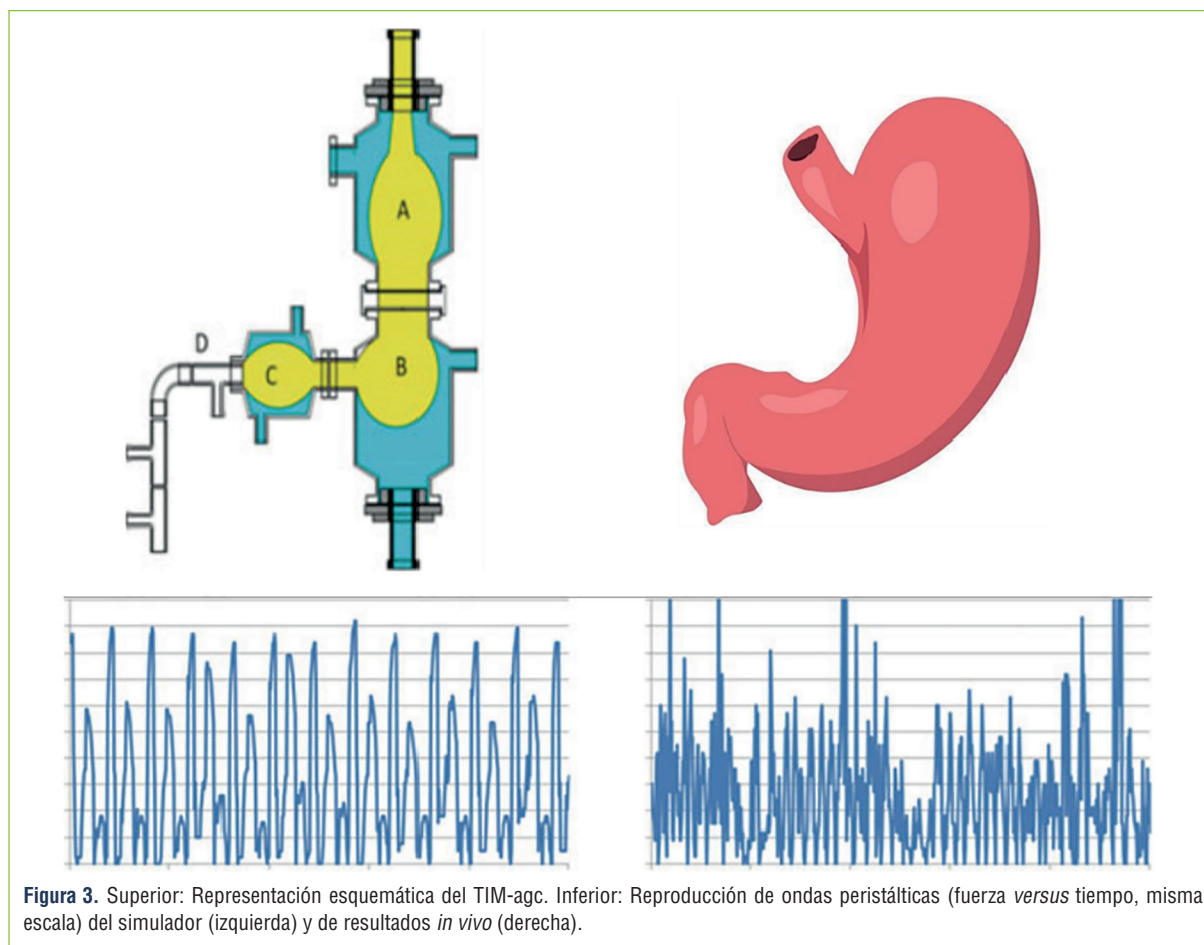
tración enzimática, que han hecho imposible la comparación de resultados entre diferentes laboratorios. La validación de los resultados obtenidos por los diferentes sistemas empleados con resultados *in vivo* es muy limitada<sup>13</sup>.

Entre los intentos de estandarización de los métodos de digestión artificial, cabe destacar la acción COST INFOGEST<sup>12</sup>, grupo internacional formado por más de 200 científicos de 32 países, cuyo objetivo fue el de consolidar las condiciones de simulación de digestión de alimentos y encontrar un modelo de simulación de consenso. Los parámetros de las distintas fases, oral, estomacal e intestinal, fueron revisados y críticamente evaluados en función de su relevancia, por comparación con resultados con ensayos *in vivo*<sup>10,14</sup>.

### La digestión artificial avanza: simulando la cinética del quimo

Las limitaciones de los sistemas estáticos provienen precisamente de la falta de atención al dinamismo de la digestión *in vivo*, tanto a nivel físico como bioquímico. Los alimentos son sometidos a fuerzas continuas (movimientos peristálticos) que condicionan enormemente su fragmentación en partículas menores y por tanto liberación de nutrientes. Por otro lado, los cambios en las condiciones bioquímicas tienen lugar de manera gradual. Todas estas circunstancias hicieron que varios grupos de investigación comenzaran a desarrollar modelos dinámicos de simulación gastrointestinal. Cuando hablamos de dinamismo en este contexto, debemos distinguir entre las cinéticas de tránsito y vaciado de cada uno de los órganos del sistema digestivo y los movimientos peristálticos. Ambas dimensiones dinámicas del proceso digestivo están relacionadas. La primera, el movimiento peristáltico, tiene efectos primeramente físicos sobre el alimento que favorecen la mezcla y disminución del tamaño de partícula, pero promueven también el tránsito intestinal.

Hace ya más de 3 décadas, Longland sugirió cinco características básicas que debía cubrir un diseño de simulación gastrointestinal *in vitro*: a) el uso secuencial de enzimas en concentraciones fisiológicas, b) condiciones de pH adecuado para su actividad y presencia de co-factores, c) retirada de los productos de la digestión, d) mezcla adecuada en cada etapa de la digestión, y e)



dinámica o tiempo de tránsito similar al fisiológico en cada una de las etapas<sup>15</sup>. El desarrollo de modelos dinámicos cubre el vacío existente en los sistemas estáticos en cuanto a los dos últimos aspectos (figura 3). El primer modelo en cumplir todas estas condiciones es el TNO Gastro intestinal model (TIM)<sup>8</sup>, equipo multicompartimental que simula los movimientos peristálticos y el avance del quimo mediante control por ordenador. Está dividido en cuatro etapas, estómago, duodeno, yeyuno e íleon. En la publicación sobre su desarrollo, se reportó una reproducibilidad experimental, medida como correlación ( $r^2$ ) entre los parámetros introducidos, datos provenientes de ensayos *in vivo*, y los parámetros medidos en el interior del equipo (tránsito del quimo, pH), de entre 0,992 y 0,999<sup>8</sup>. Entre las aplicaciones de este equipo, limitadas por la carencia de la simulación del proceso de absorción, estarían los ensayos de digestión de alimentos almidonados (efecto glucémico), digestibilidad proteica, bioaccesibilidad de medicamentos y supervivencia de probióticos. En base al conocimiento

generado por este equipo, se desarrollaron posteriormente tres nuevas versiones, una versión simplificada (TinyTIM) de estómago e intestino (sin distinción entre duodeno, yeyuno e íleon), el Advanced Gastric Compartment (TIM-agc), simulador que trata de reproducir la forma y motilidad de las ondas peristálticas en su intensidad y frecuencia (figura 3), y un equipo para estudios de la microbiota del colon, el TIM-2, descrito más adelante.

La complejidad en la simulación de los movimientos peristálticos del sistema desarrollado por Minekus et al.<sup>8,12</sup> contrasta con la sencillez del sistema desarrollado en INRA, DIDGI, en el que se simulan dos etapas, estómago e intestino, y en el que se aplica un sistema de agitación similar al de los métodos estáticos, con agitación convencional. Sin embargo, en este equipo se modelizó el dinamismo de los cambios de pH, la cantidad y tránsito del alimento entre etapas, así como la secreción controlada de HCl y  $\text{NaHCO}_3$  y sales biliares<sup>16</sup>. El objetivo era obtener un prototipo



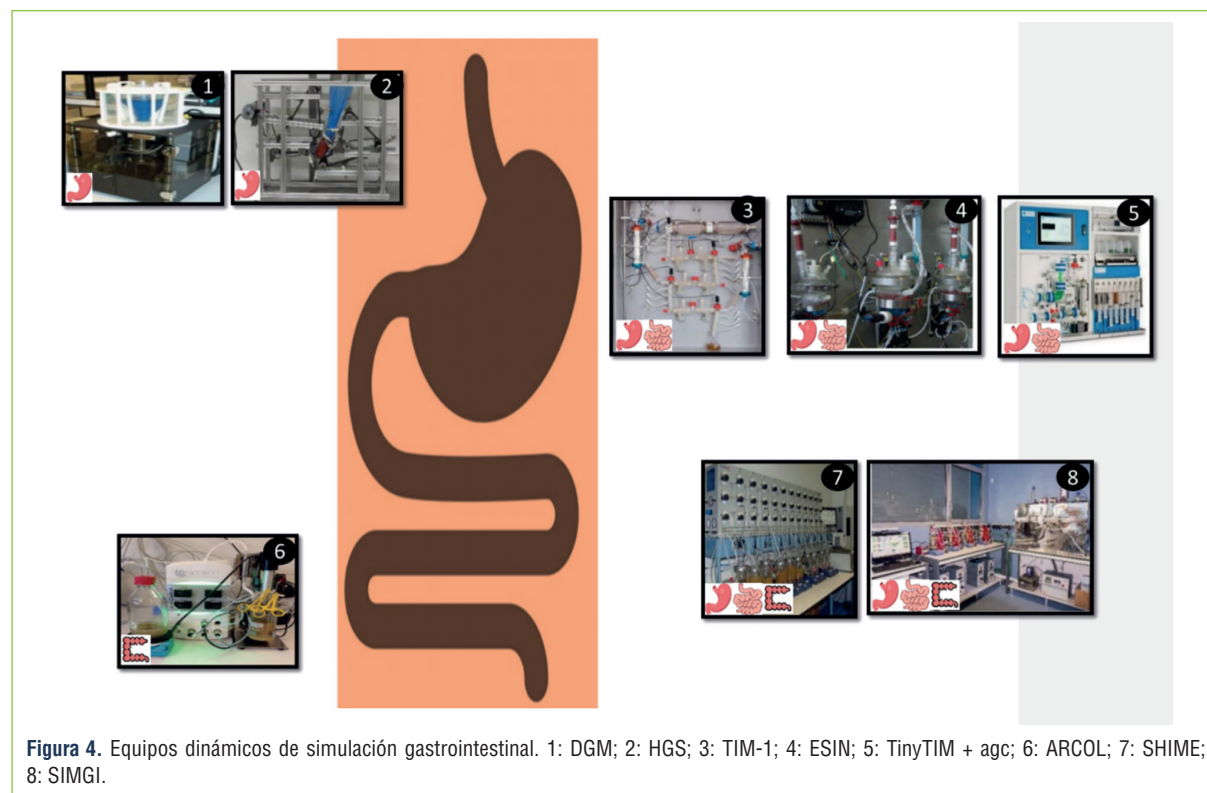
económico, robusto y con aplicación práctica en todo tipo de alimentos. Los primeros ensayos de digestibilidad revelaron una correlación ( $r^2$ ) con resultados *in vivo* del 0,987, en referencia a la liberación peptídica de proteínas lácteas (caseína y  $\beta$ -lactoglobulina).

El simulador de la microflora intestinal SHIME (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem) fue desarrollado basándose en cinco biorreactores agitados, simulando el estómago, intestino delgado y las tres fases del intestino grueso, ascendente.

Otro de los sistemas dinámicos desarrollados es el ESIN (Engineered Stomach and Small Intestine)<sup>11</sup>. Este equipo presta especial atención a la dinámica de la entrada del bolo alimenticio al estómago, consiguiendo replicar tiempos y tamaños de partícula de alimentos similares a los encontrados en ensayos *in vivo*. El diseño del estómago, pese a tener un aspecto tubular mucho menos parecido a un estómago real que otros simuladores como el TIM-agc, regula de manera diferenciada líquidos y sólidos en el tránsito estómago-duodeno. Gracias a ello, el equipo mostró una correlación *in vivo* / *in vitro* de 0,989 ( $r^2$ ) en pruebas de absorción del fármaco paracetamol.

La simulación de los movimientos peristálticos en el estómago fue el objetivo del modelo Human Gastric Simulator (HGS), desarrollado en 2010<sup>17</sup>; este equipo, fabricado en látex, mediante un sistema de motores reproduce el movimiento continuo de las paredes estomacales, en amplitud y frecuencia, siguiendo parámetros de estudios *in vivo*. Este modelo se centró en la reproducción fiel de la forma tridimensional del estómago, tratando de reproducir la dinámica del flujo en el interior del mismo. Ya las primeras experiencias llevadas a cabo con este equipo motivaron una revisión de algunas asunciones previas, como aquellas relativas a la rapidez con la que se mezclan los alimentos en el estómago, observándose la existencia de una ralentización significativa de la mezcla y homogenización en función de la viscosidad del contenido gástrico, variable en función del tipo de alimento consumido<sup>18</sup>.

El Dynamic Gastric Model (DGM) representa otra iniciativa en la simulación de la dinámica de la digestión estomacal. Este equipo adapta la acción mecánica peristáltica en función de la viscosidad del alimento (figura 4). Además de replicar pH, secreción enzimática y liberación a la zona duodenal de acuerdo con datos obtenidos *in vivo*, la regulación de la fuerza aplicada sobre



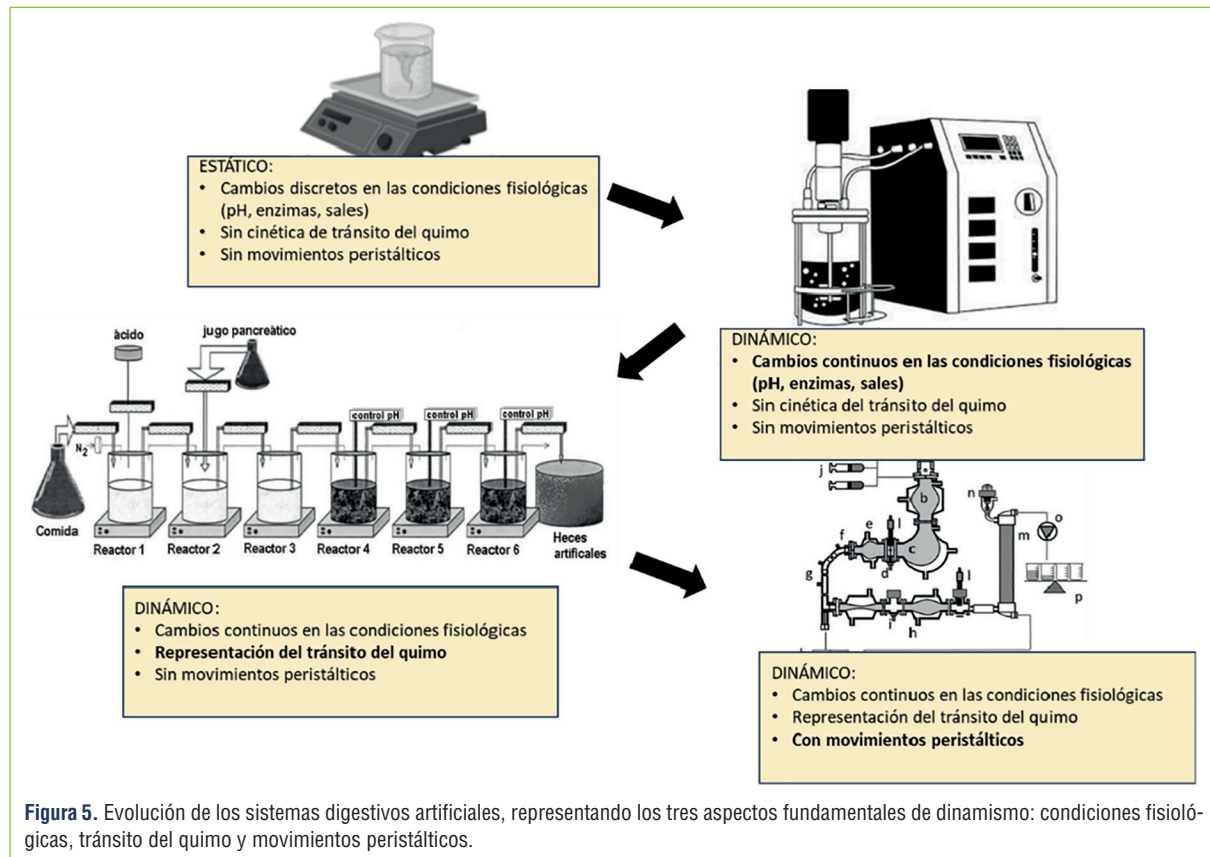
el alimento resultó en unos resultados de validación positivos de este modelo para el estudio de la degradación de cápsulas. Este simulador, junto con el Human Gastric Simulator (HGS) y el TIM-agc, son los principales intentos de simulación dinámica del compartimento estomacal, y por tanto son equipos de gran utilidad en la industria farmacéutica para observar el efecto de las matrices alimentarias sobre la desintegración y disolución de fármacos y el perfil de la dosificación a la zona duodenal<sup>19,20</sup>. Por ello, a lo largo de los últimos años los sistemas de simulación gastrointestinal han experimentado una gran evolución (figura 5).

## >>DIGESTORES ARTIFICIALES EN EL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTO

Los fármacos y los alimentos pueden interactuar mutuamente, ya que los fármacos pueden cambiar el estado nutricional del paciente, sobre diferentes aspectos tales como el peso y la disponibilidad de nutrientes, y por otra parte, los ali-

mentos pueden modificar el efecto del fármaco provocando alteraciones en la absorción o metabolismo del mismo. Por ejemplo, la deficiencia de micronutrientes (es decir, vitaminas y minerales) es otra condición de la malnutrición, potencialmente inducida por algunos medicamentos que interfieren con la absorción o excreción. En este sentido está descrito que la hipopotasemia se asocia frecuentemente con uso de diuréticos  $\beta$  estimulantes adrenérgicos o agentes laxantes<sup>21</sup>, así como algunos anticuerpos monoclonales utilizados en oncología<sup>22</sup>.

Por otro lado, los alimentos pueden influir significativamente en los efectos y la eficacia del fármaco de forma directa o indirecta. Es decir, puede que el alimento en su conjunto o ciertos componentes modifiquen el efecto del fármaco o que produzca alteraciones en la absorción o metabolismo de este. Por ejemplo, hay numerosos estudios que describen que el consumo de zumo de naranja, manzana, granada, arándano y tomate muestran interacciones con los medicamentos. Entre todos los zumos de frutas, el pomelo es el más conocido<sup>23</sup>. Esta inhibición responde a que es un potente inhibidor de la actividad de algunas



**Figura 5.** Evolución de los sistemas digestivos artificiales, representando los tres aspectos fundamentales de dinamismo: condiciones fisiológicas, tránsito del quimo y movimientos peristálticos.

isoformas del citocromo P450 activo en el intestino, en particular la isoforma CYP3A4, que es responsable de la desintoxicación de alrededor del 50 % de los fármacos. Esta actividad inhibidora se debe a algunas sustancias contenidas en el pomelo tales como la naringina (compuesto fenólico con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes) y la bergamotina (furanocumarina) e interaccionando de manera negativa con ciertos fármacos como las estatinas, fármacos antihipertensivos bloqueadores de calcio, entre otros<sup>24</sup>.

El riesgo potencial de interacciones también existe en el caso de los complementos alimenticios, ya que puede contener moléculas activas que se asocian con eventos adversos. Por estas razones, los complementos alimenticios son generalmente seguros para la población general, pero no están completamente exentos de riesgos para los pacientes<sup>25</sup>.

La interacción del alimento y del fármaco puede tener lugar tanto sobre la farmacocinética y por tanto sobre la absorción, distribución, metabolismo o excreción del medicamento, como sobre la farmacodinamia de este. La interacción farmacocinética más frecuente es la que se produce por alteración del proceso de absorción, siendo este caso únicamente relevante cuando el fármaco va dirigido a un paciente que presenta un margen terapéutico muy estrecho o cuando se requiere una acción rápida del fármaco. Las interacciones farmacodinámicas pueden tener como consecuencia una potenciación excesiva o un efecto antagonista.

Por otro lado, el efecto del fármaco sobre el alimento, y por tanto sobre el aprovechamiento de los nutrientes y el estado nutricional, solo muestra una problemática cuando nos encontramos con fármacos de uso crónico y en poblaciones sensibles, como pueden ser enfermos inmunodeprimidos o población anciana. El mecanismo puede asociarse a la interacción consecuencia del propio efecto del fármaco cuyo resultado es que se afecta la absorción del nutriente y puede darse por fármacos que modifican el pH, las secreciones gastrointestinales o por tener un efecto laxante.

También es posible que el fármaco produzca una serie de efectos secundarios que modifiquen

el apetito, alteren la función gastrointestinal, lesionen la mucosa intestinal, que sean fármacos antimetabolitos, ya sean anticoagulantes o antineoplásicos, que pueden tener también una modificación en la utilización de nutrientes disponibles. Y por último es posible que los fármacos tengan una interacción directa debido a la formación de compuestos que puedan interaccionar como son los quelatos insolubles en el tracto digestivo, inducción enzimática, o una inhibición competitiva del propio mecanismo de absorción.

Por tanto, tener un conocimiento de cómo los diferentes fármacos y los alimentos interactúan es fundamental para mejorar la nutrición cuando el paciente se encuentra bajo un tratamiento farmacológico. El conocer estas interacciones adquiere una mayor importancia en patologías crónicas tales como enfermedades renales donde la terapia nutricional tiene un papel importante en los pacientes y los cambios en el estado nutricional tienen una importancia pronóstica relevante, puesto que las interacciones de los medicamentos con los alimentos son importantes, ya que los riñones representan una vía común de excreción. En este tipo de patologías, la prevalencia de la pérdida de energía proteica aumenta con el empeoramiento de la función renal y se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, por tanto, conocer qué formulados proteicos presentan una mayor adecuación a este tipo de patologías requiere un estudio del proceso digestivo en profundidad<sup>26</sup>.

En resumen, en los estudios *in vivo* sobre este tipo de interacciones intervienen multitud de factores, principalmente aquellos relacionados con la respuesta fisiológica y estado nutricional del paciente. Los sistemas *in vitro* de digestión se pueden utilizar en la realización de trabajos, complementarios a los estudios *in vivo*, que cubran el estudio de este tipo de interacciones de manera individualizada (para cada combinación de fármaco y tipo de alimento) y compartimentalizada a lo largo de las distintas etapas del tracto gastrointestinal. Este tipo de estudios puede resultar de ayuda en la dilucidación de mecanismos de acción que intervienen en las modificaciones físico-químicas de los medicamentos en el interior del sistema digestivo, así como en la farmacodinámica (principalmente en la fase de absorción).

## >>SIMULANDO EL MICROBIOMA EN MODELOS ARTIFICIALES

El sistema digestivo está colonizado, en toda su extensión, por el microbioma intestinal, si bien la carga microbiana es mucho más alta en la zona colónica, donde llega a situarse en torno a  $10^{11}$  UFC/ml, frente a la mera presencia de  $10^3$ - $10^4$  UFC/ml en el estómago o en la zona duodenal, donde se producen cambios más extremos en las condiciones fisiológicas.

La simulación de la última etapa del sistema digestivo, el colon, ofrece otras consideraciones importantes que van más allá de las encontradas en la simulación de las etapas anteriores, y que están condicionadas por la presencia de la microbiota.

Uno de los modelos de digestión colónica más exitosos es ARCOL (Artificial Colon), desarrollado en la Universidad de Clermont Auvergne<sup>27</sup>, siendo el primer sistema capaz de mantener la anaerobiosis en equilibrio sin necesidad de aporte artificial de  $N_2$  o  $CO_2$ . El sistema es considerado semicontinuo, consistiendo en un biorreactor único. Este sistema no simula las etapas anteriores, por lo que puede ser utilizado en combinación con otros sistemas, dependiendo de los objetivos que se planteen, y no diferencia las tres fases colónicas, así como tampoco cuenta con células epiteliales para simular los procesos de absorción. Una de sus aplicaciones es la de estudios del comportamiento de la microbiota en condiciones de obesidad; en este caso, se utilizan como *inputs* de entrada al digestor condiciones relacionadas con dietas que producen obesidad (pH reducido, bajo contenido en fibra, alto contenido en almidón, grasas y sal), estudiando cómo se modifica la microbiota colónica debido a estos factores. Otra aplicación interesante es el efecto de los antibióticos o de la aplicación de enemas sobre la microbiota.

Muchos son los retos que ofrece la simulación del complejo papel de la microbiota, no solamente a nivel colónico, como ya se ha explicado, sino a nivel de la boca, estómago e intestino delgado. Precisamente en el intestino delgado, por ser zona de alto tránsito de nutrientes, la mucosa intestinal es más delgada y la interacción del microbioma, pese a ser menos abundante ( $10^4$ - $10^8$  UFC/ml en duodeno e íleon, respectivamente, frente a  $10^{11}$  UFC/ml en colon), puede jugar un

papel importante en el desarrollo de patologías como la celiaquía<sup>28</sup>, tal y como se ha demostrado mediante la aplicación exitosa de tratamientos probióticos para reducir su sintomatología, o bien en la aparición de alergias, ligadas no solamente con procesos de permeabilidad intestinal sino a la disbiosis, como se ha demostrado recientemente en población infantil<sup>29</sup>. Hasta la fecha, los intentos de “colonización” de intestinos delgados en simuladores artificiales por un microbioma fisiológicamente representativo han sido muy limitados, como el caso de la utilización del sistema TIM-1 en su zona ileal en solitario<sup>30</sup> o en combinación con el M-SHIME<sup>31</sup>.

## >>CONCLUSIONES Y RETOS DE FUTURO

El sistema digestivo es crucial tanto en la industria alimentaria como en la farmacéutica, puesto que está involucrado en procesos altamente relevantes tales como la absorción de nutrientes, desempeñando un papel vital en la descomposición de los alimentos y la extracción de nutrientes esenciales permitiendo que el cuerpo utilice estos nutrientes para obtener energía y crecimiento.

El conocimiento del sistema digestivo es fundamental al introducir nuevos medicamentos o productos alimenticios en el mercado, puesto que se requieren rigurosas pruebas de seguridad y toxicidad. El sistema digestivo juega un papel crucial en estas pruebas, ya que las sustancias se ingieren a menudo y sus efectos se controlan dentro del tracto gastrointestinal. Esto ayuda a los investigadores a evaluar las posibles reacciones adversas, las respuestas alérgicas y los riesgos asociados con la ingestión.

Por otra parte, es fundamental el estudio del sistema digestivo en la formulación y administración de fármacos. Muchos medicamentos se toman por vía oral y necesitan pasar por el sistema digestivo para ser absorbidos en el torrente sanguíneo. La eficiencia y eficacia de la absorción de fármacos puede variar en función de las características del sistema digestivo, como los niveles de ácido estomacal, la actividad enzimática y las tasas de absorción intestinal. Esta información es fundamental para formular y optimizar los sistemas de administración de fármacos.



No solo la administración, el metabolismo de estos depende de la absorción, los medicamentos junto con los alimentos pueden sufrir diferentes procesos metabólicos en el hígado y otros órganos, lo que puede afectar su eficacia, toxicidad y duración de la acción. Comprender el metabolismo de los medicamentos en el sistema digestivo es importante para poder determinar dosificación, interacciones farmacológicas y los posibles efectos secundarios de los mismos una vez ingeridos.

Es por ello por lo que el conocimiento que se puede obtener de todo lo anteriormente descrito es necesario para el correcto diagnóstico y tratamiento de enfermedades tales como los trastornos del sistema digestivo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, celiaquía o la enfermedad de Crohn. Pero comprender el funcionamiento del sistema digestivo es fundamental para diagnosticar y tratar estas enfermedades y evaluar el tracto gastrointestinal en busca de anomalías o enfermedades. Herramientas como la inteligencia artificial o la construcción de equipos personalizados miniaturizados (*gut-on-chip*) están ya ayudando en este proceso de traslado de toda la información existente a la práctica clínica real<sup>32,33</sup>.

Además, el sistema digestivo alberga microbiota intestinal que puede influir positivamente, favoreciendo la salud digestiva y el bienestar general. Comprender la interacción entre los alimentos, los medicamentos y la microbiota permite desarrollar intervenciones y productos que apoyen un sistema digestivo óptimo y saludable.

Por ello, el sistema digestivo desempeña un papel crucial tanto en la industria alimentaria como en la farmacéutica. Comprender sus funciones e interacciones es esencial para desarrollar productos seguros y eficaces, optimizar la administración de medicamentos y garantizar el bienestar general de las personas.

## >>BIBLIOGRAFÍA

1. Corio Andújar R, Arbonés Fincias L. Nutrición y salud. SEMERGEN. 2009;35(9):443-9.
2. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225.
3. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, et al. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):975.

Los estudios predictivos pueden darnos aproximaciones basadas en estudios *in vivo* que permitan avanzar en todos los campos anteriormente descritos<sup>34</sup>; pero el avance en la investigación en simuladores gástricos es fundamental para poder estudiar con detalle los procesos en las diferentes etapas del sistema gastrointestinal y poder avanzar de manera más rápida y segura en una prescripción que es cada vez más personalizada<sup>35</sup>.

Los simuladores gastrointestinales han sufrido un gran avance tanto en su diseño como en su entendimiento, pasando de sistemas muy rudimentarios monocompartmento a complejos sistema multicompartimentalizados, donde las condiciones fisiológicas se acercan con gran exactitud a los modelos *in vivo* y por tanto permitiendo estudiar cada una de las diferentes etapas con gran detalle, escenario que es muy complicado de alcanzar en sistemas animales o humanos.

## >>AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los centros públicos nacionales e internacionales en los que han desarrollado su actividad profesional y que han permitido durante casi tres décadas aprender y conocer con detalle la importancia de los alimentos en nuestra vida, así como a los compañeros con los que han trabajado durante todos estos años por su colaboración y apoyo en las investigaciones. Por último, agradecer especialmente al Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León (ITACyL) el apoyo en infraestructuras y cofinanciación de proyectos durante los últimos 14 años dentro del área de alimentación y salud, así como a los fondos FEDER por la financiación del proyecto Foodtool PEP 2020/712 que nos ha permitido seguir avanzando en este campo de trabajo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses aplicable al presente texto.

4. Gehling E. Medical nutrition therapy: an individualized approach to treating diabetes. *Professional Case Management*. 2001;6(1):2-9.
5. Schulze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:172-83.
6. Hugon P, Lagier J-C, Colson P, et al. Repertoire of human gut microbes. *Microb Pathog*. 2017;106:103-12.
7. Jayant L, Yashwant P. *Nutraceuticals for Aging and Anti-Aging: Basic Understanding and Clinical Evidence*. CRC Press. p 26. Boca Ratón. 2021.
8. Minekus M, Marteau P, Havenaar R, et al. A Multicompartmental Dynamic Computer-controlled Model Simulating the Stomach and Small Intestine. *Atla*. 1995;23:197-209.
9. Borgström B, Dahlqvist A, Lundh G, et al. Studies of Intestinal Digestion and Absorption in the Human. *J Clin Invest*. 1957;36(10):1521-36.
10. Boisen S, Eggum BO. Critical evaluation of in vitro methods for estimating digestibility in simple-stomach animals. *Nutr Res Review*. 1991;4:141-62.
11. Guerra A, Denis S, le Goff O, et al. Development and validation of a new dynamic computer-controlled model of the human stomach and small intestine. *Biotechnol Bioengineer*. 2016;113(6):1325-35.
12. Minekus M, Alminger M, Alvito P, et al. A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *Food Funct*. 2014;5:1113-24.
13. Bohn T, Carriere F, Day L, et al. Correlation between in vitro and in vivo data on food digestion. What can we predict with static in vitro digestion models? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;28:2239-61.
14. Mulet-Cabero AI, Egger L, Portmann R, et al. A standardised semi-dynamic in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *Food Funct*. 2020;11:1702-20.
15. Longland AC. *Digestive enzyme activities in pigs and poultry*. CAB International. pp. 3-18. Wallingford. 1991.
16. Ménard O, Cattenoz T, Guillemin H, et al. Validation of a new in vitro dynamic system to simulate infant digestion. *Food Chem*. 2014;145:1039-45.
17. Kong F, Singh RP. A human gastric simulator (HGS) to study food digestion in human stomach. *J Food Sci*. 2010;75(9):e627-35.
18. Ferrua MJ, Singh RP. Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *J Food Sci*. 2010;75(7): r151-62.
19. Wickham MJS, Faulks RM, Mann J, et al. The Design, Operation, and Application of a Dynamic Gastric Model. *Dissol Technol*. 2012;19:15-22.
20. Van Den Abeele J, Rubbens J, Brouwers J, et al. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:207-31.
21. Poulsen SB, Fenton RA. K<sup>+</sup> and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: New Insights into Their Role in Blood Pressure Control and Hypertension Treatment. *J. Physiol*. 2019;597:4451-64.
22. Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, et al. Renal Toxicities of Targeted Therapies. *Target. Oncol*. 2015;10:487-99.
23. Kiani J, Imam SZ. Medicinal Importance of Grapefruit Juice and Its Interaction with Various Drugs. *Nutr J*. 2007;6:33.
24. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, et al. Grapefruit Juice-Drug Interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:101-10.
25. Betz JM, Rimmer CA, Saldanha LG, et al. Challenges in Developing Analytically Validated Laboratory-Derived Dietary Supplement Databases. *Nutr*. 2018;1:1406S-12S.
26. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49:202-11.
27. Blanquet-Diot S, Denis S, Chalancon S, et al. Use of Artificial Digestive Systems to Investigate the Biopharmaceutical Factors Influencing the Survival of Probiotic Yeast During Gastrointestinal Transit in Humans. *Pharm Res*. 2012;29:1444-53.
28. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J Immunol Res*. 2015;123653.
29. Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerber GK, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORγt pathway to suppress food allergy. *Nat Med*. 2019;25:1164-74.
30. Stolaki M, Minekus M, Venema K, et al. Microbial communities in a dynamic in vitro model for the human ileum resemble the human ileal microbiota. *FEMS Microbiol Ecol*. 2019;95:fiz096.

31. Roussel C, De Paepe K, Galia W, et al. Spatial and temporal modulation of enterotoxigenic *E. coli* H10407 pathogenesis and interplay with microbiota in human gut models. *BMC Biol.* 2020;18:141.
32. Cohen Y, Valdés-Mas R, Elinav E. The Role of Artificial Intelligence in Deciphering Diet-Disease Relationships: Case Studies. *Ann Rev Nutr.* 2023;43:225-50.
33. Thomas DP, Zhang J, Nguyen NT, et al. Microfluidic Gut-on-a-Chip: Fundamentals and Challenges. *Biosensors.* 2023;13:136.
34. Rico D, Cano AB, Álvarez Álvarez S, Río Briones G, et al. Study of the Total Antioxidant Capacity (TAC) in Native Cereal-Pulse Flours and the Influence of the Baking Process on TAC Using a Combined Bayesian and Support Vector Machine Modeling Approach. *Foods.* 2023;25;12(17):3208.
35. Jiménez-Pulido IJ, Daniel R, Pérez J, Martínez-Villaluenga C, De Luis D, Martín D. Impact of Protein Content on the Antioxidants, Anti-Inflammatory Properties and Glycemic Index of Wheat and Wheat Bran. *Foods.* 2022;11:2049.