

[r e v i s i ó n]

Genómica Nutricional. La nueva Nutrición

Emilio Martínez de Victoria Muñoz

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INYTEA). Universidad de Granada

Palabras clave

Nutrigenómica,
nutrigenética,
estabilidad genética,
genotoxicidad,
polimorfismos,
proteómica

>> RESUMEN

La genómica nutricional es la nueva Nutrición. La irrupción de las herramientas de la Biología Molecular y el desciframiento del Genoma Humano han revolucionado la Nutrición. Han aparecido múltiples áreas de investigación y aplicación de las que destacan la nutrigenómica y la nutrigenética. La nutrigenómica trata de descifrar cómo los nutrientes o los componentes alimentarios como señales químicas influyen la expresión de los genes en su sentido más amplio, modificando en consecuencia la síntesis de proteínas y el funcionamiento de las diferentes rutas metabólicas (transcriptoma, proteoma y metaboloma). La nutrigenética enfoca el problema desde un ángulo diferente, ya que trata de estudiar cuál es la respuesta de distintos genotipos a la ingestión de determinados componentes alimentarios y cómo influye esto en el binomio nutrición-salud, determinando la susceptibilidad del individuo a padecer determinadas enfermedades relacionadas con la dieta. Se discuten distintos ejemplos de SNP y el riesgo de padecer determinadas enfermedades. Los resultados obtenidos se están aplicando al desarrollo de la nutrición o alimentación individualizada o personalizada. También, los cambios epigenéticos pueden afectar la respuesta del organismo a la dieta. La decoración de las histonas y la metilación del DNA pueden determinar la expresión de determinados genes. Estos cambios epigenéticos, que se transmiten de generación en generación, pueden condicionar, en función del ambiente nutricional de la madre, el desarrollo del niño e incluso su programación metabólica, de importante repercusión en su salud en la etapa adulta. Por último, se comentan dos aspectos relacionados con ambas áreas de la genómica nutricional como son la viabilidad y estabilidad genómica y sus implicaciones en la determinación de los requerimientos nutricionales y las ingestas recomendadas de nutrientes.

>> ABSTRACT

Nutritional genomics are the New Nutrition. The upcoming of Molecular Biology tools and decoding of the Human Genome have brought revolution into Nutrition. Several research and implementation areas have emerged among which nutrigenomics and nutrigenetics stand out. Nutrigenomics tries to find out how nutrients and other dietary components, such as chemical signals, influence on whole gene expression, thus modifying their sequence in protein synthesis and functioning of the different metabo-

Correspondencia:

Emilio Martínez de Victoria Muñoz. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INYTEA). Universidad de Granada. c/ Ramón y Cajal, 4. 18071. Granada (Spain). emiliom@ugr.es

lic pathways (transcriptome, proteome, and metabolome). Nutrigenomics faces the problem from a different perspective since it tries to study what is the response of different genotypes to ingestion of particular dietary components and how this has an influence on the binomial nutrition/health, by determining the individual susceptibility to suffer from particular diet-related diseases. Several examples of SNP and the risk for developing particular diseases are discussed. The results obtained are being applied to the development of individualized nutrition and feeding. Also, epigenetic changes may affect the body response to diet. Histones dechlorination and DNA methylation may affect the expression of particular genes. These epigenetic changes, which are transmitted from one generation to another, may condition, depending on the mother's nutritional environment, the offspring development, and even his/her metabolic programming with an important repercussion on his/her health in the adulthood. Finally, several issues related with both areas regarding nutritional genomics, such as viability and genomic stability, and its implications on nutritional requirements and recommended nutrient intakes are discussed.

>> INTRODUCCIÓN

La ciencia de la nutrición está sufriendo profundos cambios derivados de la información aportada por el proyecto genoma humano^{1,2} y el desarrollo espectacular de las herramientas que posee la Biología Molecular³⁻⁶. Cuando se revisa la literatura científica que recoge las interacciones entre la dieta, sus componentes y el genoma, lo primero que llama la atención es la terminología utilizada. Los términos que aparecen en estas publicaciones y sus definiciones llevan a veces a cierto tipo de confusión⁶. Términos como genómica nutricional, nutrigenómica, nutrigenética, genotoxicidad, epigenética, proteómica, transcriptómica, metabolómica, nutrición molecular, biología de sistemas, fisiómica, populómica, etc., y sus respectivas definiciones (Tabla I), muestran que estos tópicos, de reciente aparición en el campo de la nutrición, a veces se utilizan para describir situaciones, procesos o cambios que se solapan, en parte, o que se aplican a distintos estudios bien individuales, de colectivos o poblaciones.

La ciencia de la Nutrición, o mejor, las Ciencias Nutricionales, desde su aparición como disciplina científica en el siglo XVIII⁷⁻¹⁰ con la revolución química, e incluso si nos remontamos al conocimiento clásico, y hasta nuestros días, ha puesto de manifiesto la relación que existe entre alimentación-Nutrición y salud. La frase hipocrática: "La salud en sentido positivo requiere el conocimiento de la constitución primaria del individuo y el poder de los diferentes alimentos, tanto naturales como los que resultan de la habilidad

humana"¹¹ recoge, de manera clara, los conceptos actuales de genoma (constitución primaria del individuo) y la nutrición, refiriéndose tanto a los alimentos naturales como a los que sufren un tratamiento tecnológico o aquellos llamados de "diseño".

Por tanto, la relación entre genes y nutrición y su conexión con el estado de salud positiva como concepto de salud integral (física, mental y social), no es nueva, aunque la información del proyecto genoma humano^{1,2} y el desarrollo de las técnicas y herramientas de la biología molecular y, en concreto, las de ADN recombinante³⁻⁶ han revolucionado en los últimos años la investigación en Nutrición. En este contexto de "revolución genómica", ha nacido la Genómica nutricional, una nueva aproximación a la investigación en epidemiología nutricional y Nutrición clínica, y que se refleja en un incremento espectacular de las publicaciones relacionadas con la interacción, en el sentido más global, nutrientes-genes y también de otros "componentes alimentarios" y genes. En estos últimos se incluyen todos los compuestos bioactivos, mayoritariamente fitoquímicos, que en las últimas dos décadas del siglo XX se han incorporado, junto con los nutrientes clásicos, a la investigación nutricional relacionada con la salud, como factores dietéticos que, por encima de su papel como nutrientes, aportan ventajas para la salud y que se engloban en los alimentos etiquetados como "funcionales"¹² y la alimentación funcional o dentro de dietas o patrones dietéticos y alimentarios saludables como la dieta o alimentación mediterránea¹³⁻¹⁵.

Tabla I. TÉRMINOS UTILIZADOS EN LA GENÓMICA NUTRICIONAL Y SUS DEFINICIONES^{5,17,20,27,70}

Término	Definición
Nutrigenómica	Estudia los efectos de los componentes alimentarios (nutrientes y compuestos bioactivos) sobre el genoma, proteoma y metaboloma a nivel individual y de poblaciones
Nutrigenética	Estudia los mecanismos por los que los componentes alimentarios (nutrientes y compuestos bioactivos) interactúan con el genoma y cómo las variaciones de éste afectan a esa interacción influyendo en el riesgo o susceptibilidad de padecer una enfermedad
Epigenética	Herencia de la información basada en los niveles de expresión génica más que en la secuencia de genes. Estudia las modificaciones del genoma que se copian de una generación a la siguiente pero que no implican cambios en la secuencia primaria de bases del DNA
Proteómica	Estudio del proteoma, conjunto completo de todas las proteínas codificadas por el genoma, su identificación y función
Transcriptómica	Estudio del transcriptoma, conjunto completo del mRNA transcrito en un determinado tejido en un momento dado
Metabolómica	Estudio del metaboloma, conjunto completo de metabolitos con su identificación individual dentro de su vía metabólica y su papel funcional en el organismo
Biología de sistemas	Es el conjunto de información aportada e integrada de la genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica con el concurso de la bioinformática. También se denomina genómica funcional
Fisiómica	Estudio del fisioma, descripción cuantitativa de la dinámica fisiológica y el comportamiento funcional del organismo intacto
Populómica	Caracterización completa de un grupo de población tras el estudio del genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma y fisioma
Genómica	Estudio del genoma. Conjunto completo de genes con su identificación individual y papel funcional

A partir de este momento, y en función de los conocimientos obtenidos, se empiezan a acuñar dentro de la literatura científica nutricional, nuevos términos tan llamativos y de trascendencia como el de “nutriente postgenómico” definido por Young en el año 2002¹⁶ como “Aquel constituyente de la dieta, natural o diseñado, y totalmente caracterizado (física, química y fisiológicamente) que actúa como sustrato energético, precursor en la síntesis de macromoléculas (proteínas, lípidos complejos, ácidos nucleicos) u otros componentes necesarios para la diferenciación celular, crecimiento, recambio, reparación, defensa y/o mantenimiento normal de la célula o como molécula necesaria para la señalización celular, cofactor o determinante de una estructura/función molecular normal y/o como promotor de la integridad celular y orgánica”.

En este escenario, los profesionales de la nutrición y la dietética deben comenzar a cambiar sus enfoques e integrar en su labor diaria profesional estos conocimientos, métodos y técnicas, lógicamente cada uno enfocados y adaptados a su campo de actuación, como puede ser investigación, docencia, práctica dietética o clínica/hospitalaria, epidemiología nutricional, etc.

Las interacciones entre el genoma y los componentes alimentarios pueden estudiarse a distintos niveles, lo que permitirá obtener y extraer la máxima información acerca del papel de la dieta en el mantenimiento de la salud y en el inicio, desarrollo, evolución y gravedad de una enfermedad y en consecuencia en su prevención. Estos niveles comienzan con la estructura génica (genómica) y siguen con la decoración genómica (epigenética), la transcripción génica (transcrip-

tómica), la traducción y procesado postraducional (proteómica), la caracterización y modulación metabólica (metabolómica) y las implicaciones en el fenotipo final tanto estructural como funcional (celular y orgánico). Toda esta información aplicada a colectivos y poblaciones, pone en nuestras manos unas herramientas diagnósticas, terapéuticas y epidemiológicas muy potentes que nos permiten caracterizar desde el punto de vista nutricional, a colectivos y poblaciones facilitando el desarrollo de políticas de Salud Pública en el campo de la alimentación y la Nutrición^{4,17,18}. No obstante, debemos decir que se está en el comienzo, como veremos en el contenido de esta revisión, y que tenemos que recorrer un importante camino, no exento de dificultades conceptuales, metodológicas, e incluso éticas, hasta llegar a una aplicación generalizada y rutinaria de esta disciplina emergente y para ver resultados tangibles e importantes.

En esta revisión se pretende recoger aquellos aspectos de la genómica nutricional que pueden ser de interés para el profesional de la Nutrición, en general, y para el especialista en Nutrición Clínica en particular, exponiendo los conceptos, desarrollo actual y perspectivas futuras de cada uno de los campos integrados en esta nueva disciplina de las Ciencias de la Nutrición, incluyendo, además, algunos ejemplos ilustrativos extraídos de publicaciones recientes. Así, dentro de la genómica nutricional existen áreas diferenciadas que se caracterizan por el uso de diferentes herramientas, disciplinas implicadas y objetivos que persiguen. Las dos actualmente más desarrolladas son la nutrigenómica y la nutrigenética, incluyendo en esta última la epigenética nutricional. Dentro de estas áreas se contemplan los fenómenos de integridad y estabilidad genética relacionados con la Nutrición.

>> NUTRIGENÓMICA

La nutrigenómica se ocupa de los efectos de los nutrientes sobre la transcripción del DNA, la traducción del mRNA hasta proteínas, su procesado postraducional y la estabilidad de las proteínas formadas por último, también se ocupa de la producción de los diferentes metabolitos, dentro de las vías y rutas metabólicas celulares. Para cada una de estas tareas utiliza las herramientas desarrolladas por la biología molecular en los últimos años, como modelos animales transgéni-

cos, modelos celulares, interferencia de RNA, sistemas de expresión génica inducibles, análisis de secuencias de DNA, determinación de proteoma y metaboloma, *microarrays*, etc.⁴.

Desde este punto de vista, los nutrientes (y los regímenes nutricionales, de forma global, como conjunto de nutrientes característicos, base de nuestra alimentación) son considerados como señales dietéticas que son detectadas por sensores celulares. Estos sensores que forman parte de las cascadas de señalización celular pueden, a su vez afectar a todos los procesos implicados en la función celular y que forman, en su conjunto, el fenotipo celular, tisular, orgánico y del conjunto del organismo. Así, influyen en la transcripción, en la traducción y expresión de proteínas y en el funcionamiento de las distintas vías metabólicas determinando el perfil metabólico de éstas, que en definitiva constituye el fenotipo. Como se ha descrito⁴, los nutrientes pueden ser considerados como “firmas dietéticas” que afectan el metabolismo y la homeostasis celular durante las fases más tempranas de las enfermedades relacionadas con la dieta y determinan en qué medida las características genéticas del individuo contribuyen al inicio, incidencia, progresión y/o gravedad de las enfermedades crónicas relacionadas con la dieta¹⁸ (<http://nutrigenomics.ucdavis.edu/>) (Fig. 1).

Existen dos aproximaciones en la investigación en nutrigenómica, aquellas basadas y/o generadas a partir de hipótesis y las que se fundamentan en la biología de sistemas (genómica funcional). En la primera se pretende, utilizando las herramientas genómicas actuales incluida la biocomputación (transcriptómica, proteómica, metabolómica), identificar genes, proteínas y metabolitos que se ven afectados por los componentes de la dieta (nutrientes y compuestos bioactivos), conocer cuáles son los mecanismos implicados en esta interacción y, en consecuencia, conocer las vías de regulación a través de las que la dieta induce cambios homeostáticos. En la segunda, se buscan biomarcadores tempranos (genes, proteínas, metabolitos) que se asocian a la actuación de determinados componentes de la dieta, o a la dieta de forma global, que nos den una “señal de alarma” acerca de cambios en la homeostasis con implicaciones para la salud¹⁸⁻²⁰.

Para alcanzar sus objetivos, su metodología debe incluir la identificación y caracterización de las variantes genéticas que se asocian, o que son las responsables de una respuesta diferenciada a determinados nutrientes. Estas variaciones a identificar se nombran con el término polimorfismos, que incluye los polimorfismos de un solo nucleótido (*single-nucleotide polymorphisms: SNP*), diferencias en el número de copias, inserciones, deleciones, duplicaciones y reordenamientos o reorganizaciones. Sin duda los más frecuentes, ya que aparecen cada 1.000 pares de bases, son los SNP²³.

Estas diferencias pueden determinar la susceptibilidad de un individuo a padecer una enfermedad relacionada con la dieta, o con alguno o algunos componente(s) de ella, así como influir en la respuesta del individuo a las modificaciones dietéticas y en el establecimiento de los niveles óptimos de los distintos componentes de la dieta (requerimientos nutricionales)²⁴. Existe cierto paralelismo entre la nutrigenética y la farmacogenética, aunque en el campo de la nutrición es más complicado obtener conclusiones, ya que existen diferencias importantes entre fármacos y componentes alimentarios en cuanto a su pureza química, el número de objetivos biológicos y sus especificidades y en la duración de la exposición (toda la vida)^{4,25,26} (Fig. 1).

En resumen, la nutrigenética puede llegar a recomendaciones individuales riesgo-beneficio de determinadas dietas o de determinados componentes de ellas. A partir de este concepto se ha desarrollado el término de nutrición personalizada o individualizada²⁷.

Como en el caso de la nutrigenómica, vamos a exponer algunos ejemplos que ilustren los campos de actuación y los conocimientos que genera la nutrigenética.

Se conocen dos variantes del gen del angiotensinógeno, la AA y la GG. El genotipo AA se relaciona con una situación de hipertensión. La dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) cuando se aplica a pacientes hipertensos con fenotipo A disminuye de manera efectiva la presión arterial, mientras que su eficacia en los sujetos con fenotipo GG es significativamente menor²⁸.

El gen de la metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que tiene un papel clave en el metabolismo del ácido fólico, presenta varios polimorfismos (SNP) que han sido extensamente estudiados en relación con distintos tipos de cáncer y en las enfermedades cardiovasculares. Esta enzima interviene en el metabolismo monocarbonado y, de manera indirecta, en las reacciones de metilación. Entre los más estudiados y que están relacionados con distintas enfermedades crónicas están: el C677T, en el que hay un cambio de citosina por timina, lo que determina otro cambio en la enzima de un aminoácido por otro (alanina por valina/A222V). Este cambio induce la síntesis de una enzima más termolábil y con una actividad específica reducida (50%). Se puede presentar en forma homocigótica (TT) o heterocigótica (CT). Estos cambios tienen implicaciones en la susceptibilidad de los individuos portadores a padecer cierto tipo de enfermedades crónicas en función de los niveles de ingesta de diferentes nutrientes (folatos, vitamina B₁₂, vitamina B₆). Así, el genotipo TT presenta hiperhomocisteinemia y tiene mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares siempre que tenga ingestas bajas de folatos, no presentándose esta característica si la ingesta de esta vitamina es adecuada²⁹.

Por otra parte, el genotipo T se relaciona, en individuos con ingestas adecuadas o altas de folatos, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, con un menor riesgo de padecer adenomas de colon y carcinoma de colon-recto. Concretamente, el genotipo TT puede tener hasta un 30% menos riesgo de padecer estas dos enfermedades. Parece que esto puede relacionarse con la menor incorporación errónea al DNA de uracilo y más de timina, evitando las roturas del DNA que aumentan el riesgo de aparición de neoplasias. Sin embargo, como antes mencionamos, es necesaria la ingesta adecuada de estas tres vitaminas del grupo B y con una dieta rica en metilo, ya que la baja ingesta de estas vitaminas o una dieta deplecionada en metilo, junto con la ingesta de alcohol, aumenta el riesgo de cáncer de colon-recto en los portadores de este polimorfismo. La combinación de dos polimorfismos de esta enzima (C677T y A1298C) también puede afectar al riesgo de padecer estas enfermedades (cáncer, cardiovascular, etc.)³⁰⁻³² (Fig. 2).

Existen, asimismo, otros polimorfismos para enzimas implicadas en el metabolismo del folato

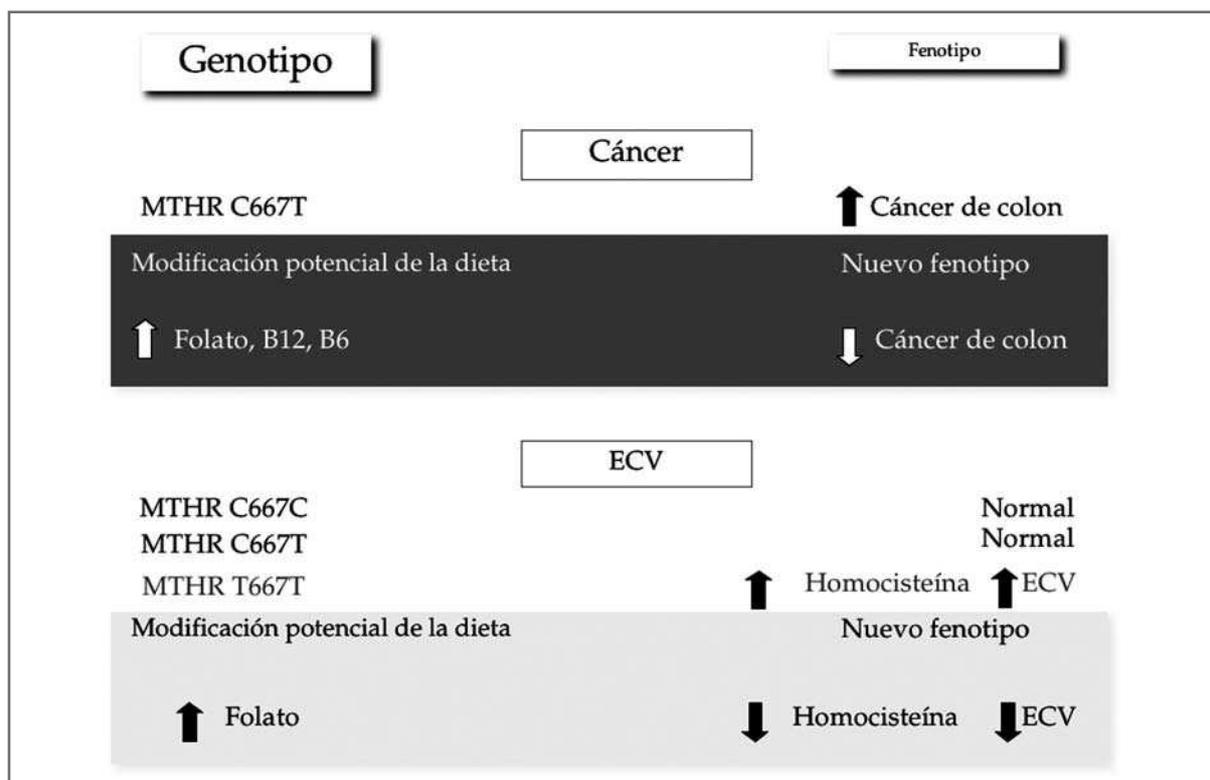


FIGURA 2. Polimorfismos de la enzima metileno tetrahidrofólico reductasa (MTHFR) y susceptibilidad de padecer cáncer de colon y enfermedad cardiovascular (ECV). Influencia de la ingestión de algunas vitaminas (para genotipos ver texto).

y de la metionina y que están implicados en la susceptibilidad a distintas enfermedades crónicas (cardiovasculares, cáncer, leucemia), espina bífida y síndrome de Down. Estos polimorfismos afectan a los genes de la metionina sintasa y de la metionina sintasa reductasa³³⁻³⁵.

Otro de los genes sobre el que se ha desarrollado una investigación muy activa es el que codifica la síntesis de la APOA1 relacionada con el metabolismo lipídico (de lipoproteínas) y con las enfermedades cardiovasculares. El grupo de Ordovas ha descrito que un polimorfismo de esta proteína puede afectar a los niveles de las distintas lipoproteínas en plasma. La APOA1 es el principal componente de la HDL plasmática y parece que juega un papel importante en el transporte de colesterol desde la ABCA1 (ATP-Binding Cassette transporter A1) a las partículas de HDL en los tejidos periféricos. Se ha descrito un polimorfismo del promotor del gen de esta proteína, el -75 A/G (sustitución de guanina por adenina), que tiene influencia en la respuesta individual a la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Así, los individuos que presentan el genotipo A/A muestran mayores niveles

de colesterol-HDL en plasma tras la ingesta de PUFA, mientras que los que presentan genotipos A/G y G/G (salvaje), o bien no presentan modificaciones en los niveles plasmáticos de esta proteína o se observan descensos en respuesta a los PUFA de la dieta. Este hecho tiene importantes implicaciones en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y el posible papel modulador de la dieta a través de la ingesta de grasa rica en PUFA^{20,31,38-40}.

El polimorfismo de este gen también se ha asociado con otras enfermedades degenerativas como el Alzheimer³⁷.

En la actualidad están en investigación activa diversos aspectos relacionados con la influencia de estos polimorfismos, o variantes genéticas, en la susceptibilidad individual a padecer otras muchas enfermedades. La complejidad de las interacciones entre los genes y la dieta hace que aún estemos lejos de conocer y comprender el verdadero papel de las variantes genéticas y su modulación por los componentes de la dieta. Las áreas a las que se les está prestando mayor atención son las relacionadas con las enfermedades

que causan mayor morbi-mortalidad en los países occidentales, y ahora también en aquellos en vías de desarrollo. Éstas son obesidad, incluido el balance de energía corporal (ingesta de alimentos y gastos calóricos), enfermedades cardiovasculares (ver en párrafos anteriores), cáncer (ver párrafos anteriores) y diabetes.

Estos polimorfismos que determinan genotipos influenciados por la dieta en distintos sentidos y que se traducen en fenotipos de mayor o menor riesgo de padecer diferentes enfermedades crónicas (mayor o menor susceptibilidad), puede ser de utilidad en el establecimiento de patrones alimentarios y nutricionales óptimos y específicos para cada genotipo/fenotipo (dietas individualizadas o personalizadas).

En este punto se ha establecido un cierto debate acerca de si las recomendaciones nutricionales establecidas para poblaciones (ingestas recomendadas y niveles máximos tolerables de nutrientes) son válidas o nos dirigimos hacia unos requerimientos nutricionales e ingestas recomendadas individualizadas⁴. Se ha puesto de manifiesto en distintas publicaciones que en mamíferos el genoma codifica programas que terminan el desarrollo de nuevos individuos (aborto o resorción embrionaria) en situaciones de malnutrición o de lesiones genéticas deletéreas. Sin embargo, los polimorfismos que escapan a esta selección pueden quedar enmascarados o neutralizados (“tamponados”) por modificaciones en la expresión del genoma que ocurre y se programa durante el desarrollo temprano. Este fenómeno se ha denominado “canalización”. En este sentido, parece probable que las recomendaciones nutricionales y la tolerancia a niveles elevados de nutrientes en la dieta pueden generalizarse para poblaciones, ya que aquellos genomas que confieren requerimientos extremos de nutrientes o no progresan o se adaptan⁴²⁻⁴⁵.

>> EPIGENÉTICA

La epigenética es aquella disciplina que estudia las modificaciones de la decoración de las histonas (acetilación, metilación y fosforilación) y las modificaciones químicas del DNA (metilación en los dinucleótidos CpG), que se producen a lo largo de la vida y que se copian de una generación a otra sin que haya modificación de la secuencia primaria de bases. Estos mecanismos tienen

influencia en la regulación de la expresión génica en respuesta a los componentes de los alimentos y a otros factores ambientales, lo que permite al genoma “aprender de la experiencia”. Algunos autores comparan los mecanismos epigenéticos con diferentes tipos de letra pero sin modificaciones en el texto; en este sentido, se producen cambios en el fenotipo sin que la secuencia de bases del DNA se modifique^{33,46-48}.

Hoy en día se ha despertado gran interés en el papel de estas modificaciones en la susceptibilidad y el riesgo para padecer diferentes enfermedades. Se conoce que las células cancerosas, a diferencia de las normales, están globalmente, hipometiladas en regiones específicas, y esto provoca diferentes cambios en la expresión génica e integridad génica, que llevan al desarrollo del tumor. También, aunque no existen pruebas concluyentes, la hipometilación se asocia a niveles altos de homocisteína y por tanto al riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito una relación entre metilación de DNA y envejecimiento y alteraciones mentales como depresión, falta de memoria, etc. La dieta puede influir en el nivel de metilación del DNA; así, la presencia en ella de nutrientes o componentes alimentarios que favorecen la metilación (folatos, betaína-colina, vitamina B₁₂ y Zn) puede determinar una situación de ventaja frente a la aparición de determinadas enfermedades del adulto y otras que se aparecen durante el desarrollo temprano (espina bífida)^{33,49} (Fig. 1).

De la misma manera, la metilación de las histonas afecta a la expresión génica. Así, la metilación de un residuo posicional específico de la lisina de una histona (p. ej., H3) se asocia con transcripción de la eucromatina, mientras que si la metilación se localiza en el mismo aminoácido pero en otra posición de la misma histona, no hay transcripción de la heterocromatina^{47,48}. Lo mismo ocurre con la adición de residuos acetilo (acetilación) o la fosforilación de las histonas³³. Esto es especialmente interesante, ya que la modificación de las histonas y, probablemente, del DNA, puede actuar como un sensor del estado metabólico celular y del ambiente celular, incluida la exposición a distintos nutrientes o componentes alimentarios^{26,50,51}.

Vamos a describir algunos ejemplos significativos que pueden ilustrar el papel de estos mecanismos en relación con la dieta.

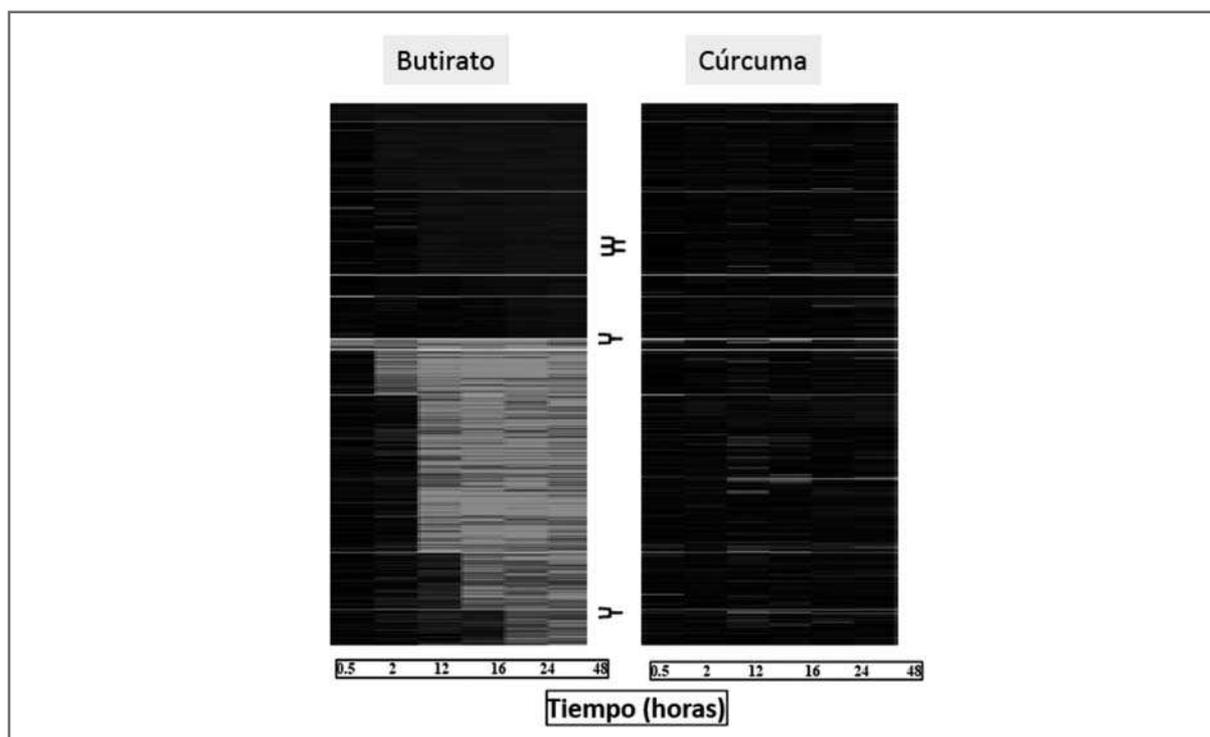


FIGURA 3. Expresión génica en células cancerosas de colon. Efectos de la cúrcuma y del butirato en el perfil de expresión. (Ver texto.) Las zonas más claras corresponden a genes que presentan menor expresión, las de intensidad intermedia a genes con mayor expresión, las más oscuras representan a genes que no cambian su expresión. Modificado de Mariadason *et al*, Cancer Res. 2000; 60: 4561.

El butirato es un ácido graso de cadena corta que posee una potente actividad anticancerígena. Su administración inhibe, *in vitro*, el crecimiento de células tumorales procedentes de diferentes neoplasias modificando, al mismo tiempo, la expresión de diferentes genes. Las pruebas disponibles parecen apuntar a que los efectos observados se deben a la acción inhibitoria del butirato sobre la histona desacetilasa, lo que provoca importantes cambios en la expresión génica, entre ellos induce la expresión del p21^{Waf1/Cip1} que detiene la proliferación celular⁵². Estas nuevas estrategias preventivas y terapéuticas se han denominado quimioterapia o quimioprevención reguladora de genes o terapia transcripcional⁵³ (Fig. 3).

El disulfuro de alilo, principal fitoquímico del ajo, tiene propiedades antineoplásicas. Este compuesto inhibe, *in vitro*, en células tumorales, la histona desacetilasa provocando una mayor acetilación de las histonas del DNA (H3 y H4), y se acompaña, al igual que en el caso del butirato, de una mayor expresión del factor p21^{Waf1/Cip1} nor-

malmente regulado a la baja en el desarrollo tumoral⁵⁴.

Un aspecto importante a destacar es la relación entre el estatus epigenético del feto y el estatus nutricional de la madre. Se sabe que durante la gestación las deficiencias nutricionales, o de manera más general, la malnutrición de la madre no sólo puede condicionar el desarrollo normal del feto y el recién nacido, sino también incrementar el riesgo de diferentes enfermedades en el adulto (hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes tipo 2, etc.), esto ha sido denominado como “programación o huella metabólica”^{55,56}. Entre los posibles mecanismos biológicos responsables de este hecho parece que existe una “marca epigenética”, heredada, sin cambios en el genoma. Esta marca parece que puede relacionarse con cambios diferenciales en la expresión de grupos de genes provocada por cambios en la metilación del DNA^{25,51}. Un ejemplo significativo son los estudios llevados a cabo en hijos de madres holandesas malnutridas recién acabada la segunda gue-

rra mundial. El seguimiento de los hijos muestra que, aunque no hubo alteraciones en el desarrollo pre y postnatal, en la vida adulta la incidencia de enfermedades crónicas fue significativamente mayor y de aparición más temprana^{55,57}.

>> VIABILIDAD Y ESTABILIDAD GENÓMICA

Dentro de la genómica nutricional, y en relación con las recomendaciones nutricionales e ingestas recomendadas, aparecen dos campos de estudio que incorporan criterios y metodología genómica y que son los relacionados con la viabilidad y la estabilidad del genoma y la influencia de los componentes de la dieta.

La viabilidad genómica o “rescate embrionario” es un nuevo criterio para establecer los límites superiores tolerables de algunos nutrientes durante la etapa adulta, y se relaciona con el concepto antes citado de la canalización⁴²⁻⁴⁵. Se ha sugerido por algún autor el concepto de que una buena dieta puede ocultar mutaciones genéticas⁵⁸ (Fig. 1).

Existe un estudio reciente en España que muestra que los polimorfismos de los genes implicados en la síntesis de enzimas que actúan en el metabolismo del folato son un factor de riesgo para el aborto espontáneo y disminuye la viabilidad fetal. Se ha podido observar, aunque son datos preliminares, que la suplementación de las madres con folato aumenta la viabilidad de estos genotipos^{42,59-61}.

Un aspecto importante que debemos considerar es la estabilidad genética como objetivo del binomio Nutrición-Salud. La estabilidad genética se define como la medida de la resistencia al cambio, con el tiempo, de la secuencia de genes dentro de una molécula de ADN o de una secuencia de ácidos nucleicos dentro de un gen. Esta estabilidad genética, o mejor la inestabilidad genética, medida por el balance daño/reparación tanto en el plano genómico, como cambios en la decoración del DNA en el plano epigenómico, puede ser un nuevo criterio a incluir en el establecimiento de las necesidades nutricionales e ingestas recomendadas⁶²⁻⁶⁴ (Fig. 1).

Actualmente y en el pasado, las recomendaciones nutricionales estaban y están basadas en la prevención de enfermedades carenciales de

nutrientes, en especial micronutrientes, como el escorbuto o la anemia, o bien en las enfermedades por exceso que empezaban a aparecer (cardiovascular, hipertensión, etc.). Actualmente el problema más importante es el incremento, a veces epidémico (véase el caso de la obesidad), de enfermedades degenerativas (cáncer, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer, etc.) y del desarrollo. En este sentido, se están detectando distintos esfuerzos para redefinir las ingestas recomendadas para la prevención de este tipo de enfermedades. Puesto que es conocido que su aparición está ligada, en parte, a daños en el DNA^{65,66}, Fenech⁶²⁻⁶⁴ afirma que deben proponerse requerimientos óptimos de los distintos nutrientes (micronutrientes) y componentes alimentarios para la prevención del daño en el DNA celular, es decir para obtener una óptima estabilidad genómica⁶³.

En este sentido, se conoce en la actualidad que algunos nutrientes necesitan ingerirse en cantidades superiores a las que se establecen en las recomendaciones actuales para conseguir la prevención de ciertas alteraciones del desarrollo. Un ejemplo concreto es el ácido fólico y la aparición de espina bífida. Otros nutrientes con un conocido efecto sobre la estabilidad genómica son las vitaminas antioxidantes (C, E y carotenoides) relacionadas con el daño oxidativo del DNA y de otras moléculas importantes en los procesos de expresión génica, la niacina relacionada con la reparación de DNA y el zinc implicado en reacciones de oxidación y con proteínas que actúan sobre el genoma⁶²⁻⁶⁴.

Existen diversos marcadores del daño en DNA y por tanto de la estabilidad del genoma en relación con la ingesta de alimentos, entre ellos podemos destacar, como más utilizados, el ensayo citogenético para la detección de micronúcleos (*cytokinesis-block micronucleus* o CBMN) y el ensayo Comet (detección de roturas o SCGE), estando además la determinación de los productos de aducción, oxidación y metilación del DNA (DNA adducts) y las mutaciones del DNA mitocondrial.

Utilizando estas aproximaciones metodológicas se han llevado a cabo distintas investigaciones sobre el papel de los nutrientes en el mantenimiento de la estabilidad genética disminuyendo el daño (genotoxicidad) y/o activando los mecanismos reparadores del DNA. Así, la suplemen-

tación de dietas con ácidos grasos omega-3 disminuye el daño oxidativo del DNA de hepatocitos murinos frente a otros aceites como el cártamo⁶⁷. Otro trabajo nos muestra cómo la ingesta de kiwis mejora de forma significativa los mecanismos reparadores del DNA dañado⁶⁸. En otra publicación ensayan el efecto de distintos fitoquímicos (curcumina, resveratrol, ácido elálgico, etc.) sobre el daño del DNA inducido por *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) y la eficacia de los mecanismos de reparación⁶⁹.

>> EL FUTURO

Después de revisar los conocimientos actuales de la genómica nutricional se puede llegar a la conclusión de que estamos dando los primeros pasos en este nuevo, excitante y prometedor campo de la Nutrición. Los que desarrollan su labor profesional en este área científica, en distintos campos y con diferentes intereses (asistenciales, investigadores, docentes, epidemiológicos, etc.) deben, en muchos casos, replantearse sus actividades investigadoras o sus planteamientos diagnósticos y clínicos, a la luz de estos nuevos conceptos y actualizar sus conocimientos acerca de los fundamentos y métodos que utiliza la genómica nutricional.

Sin embargo, aún es necesario recorrer un no fácil camino hasta llegar a extraer todo lo bueno que nos pueden dar los nuevos conocimientos.

Hoy ya podemos ver en algunos sitios Web la oferta de distintos laboratorios de análisis genómicos relacionados con la Nutrición. En ellos analizan los polimorfismos de diferentes genes clave en el metabolismo de distintos nutrientes, por ejemplo, metabolismo del ácido fólico

(MTHFR), genes implicados en el metabolismo oxidativo y en las defensas antioxidantes, otros relacionados con el metabolismo óseo, con la sensibilidad a la insulina o con la inflamación. En función de la presencia o no de determinados polimorfismos o combinación de ellos, se les envía un consejo dietético acerca de qué tipo de alimentos no deben faltar en su alimentación habitual, cuáles deben tomarse con precaución o moderación y los que debe incrementar su ingesta (<http://www.healthanddna.com/nutrigeneticstest.html>; http://www.ehealthlabs.com/Genetic_Nutritional_Analysis_p/gna.htm). Quizás sea demasiado prematuro este tipo de análisis, ya que la información disponible no es completa y se pueden crear falsas expectativas en los pacientes.

Es necesario seguir profundizando en este campo para poder llegar a conocimientos aplicables en la práctica diaria. En la nutrición clínica y hospitalaria, mediante diagnósticos y herramientas más precisas que permitan un óptimo soporte nutricional que ahorre tiempo y recursos y gane efectividad y rapidez en la recuperación del paciente. En el campo de la epidemiología nutricional poder llegar a conocer la incidencia de las distintas variables genéticas en las poblaciones lo que permitiría elaborar políticas de intervención nutricional más precisas y, por qué no, hacer tratamientos dietéticos personalizados que se adapten a las características genotípicas y fenotípicas del individuo.

En cualquier caso, y no a muy largo plazo, la integración de la genómica en las Ciencias de la Nutrición permitirá incrementar la efectividad de las intervenciones nutricionales, tanto a nivel clínico como de población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Venter J C et al. The sequence of the human genome. *Nature*. 2001; 291: 1304-51.
2. Müller M, Kerste S. Int. Human Genome Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Science* 2003; 409: 860-9211.
3. Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF. Experimental and clinical applications of molecular cell biology in nutrition and metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992; 16: 477-86.
4. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews (Genetics)* 2003; 4: 315-22.
5. Corthesy-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferre P, Geurts JM, Muller M, van Belzen N, van Ommen B. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab*. 2005; 49: 355-365.
6. Van Der Werf MJ, Schuren FHJ, Bijlsma S, Tas AC, Van Ommen B. Nutrigenomics: Application of Genomics Technologies in Nutritional Sciences and Food Technology. *Concise Reviews and Hypotheses in Food Science. Journal of Food Science*. 2001; 66: 772-80.

7. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 4 (1945-1985). *J Nutr.* 2003; 133: 3331-42.
8. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 3 (1912-1944). *J Nutr.* 2003; 133: 3023-32.
9. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 2 (1885-1912). *J Nutr.* 2003; 133: 975-84.
10. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 1 (1785-1885). *J Nutr.* 2003; 133: 638-45.
11. Simopoulos AP. Nutrition and Fitness: Mental Health, Aging, and the Implementation of a Healthy Diet and Physical Activity Lifestyle. 5th International Conference on Nutrition and Fitness. *World Review of Nutrition and Dietetics.* 2004; 95.
12. The FOSHU system is authorized by the Nutrition Improvement Law (Law No. 248, July 31, 1952, Amended by Law No. 101, May 24, 1995) and the Nutrition Improvement Law Enforcement Regulations (Ministerial Ordinance No. 41, July 1991, Amendment to Ministerial Ordinance No. 33, May 25, 1996).
13. Alexandratos N. The Mediterranean diet in a world context. *Public Health Nutr.* 2006; 9: 111-7.
14. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr.* 2006; 9: 105-10.
15. Serra Majem L, García Álvarez A, Ngo de la Cruz J. Mediterranean diet. Characteristics and health benefits. *Arch Latinoam Nutr.* 2004; 54(Suppl 1): 44-51.
16. Young VR. Human Nutrient Requirements: The Challenge of the Post-Genome Era. W.O. Atwater Memorial Lecture and the 2001 ASNS President's. *J Nutr.* 2002; 132: 621-9.
17. Vay Liang W, Go, Ritva R, Butrum, Debra A, Wong. Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Postgenomic Era. *J Nutr.* 2003; 133: 3830S-3836S.
18. Jim Kaput J, Ordovas JM, Ferguson L et al. Horizons in Nutritional Science. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *British Journal of Nutrition.* 2005; 94: 623-32.
19. Puskas LG, Menesi D, Feher LZ, Kitajka K. High-throughput functional genomic methods to analyze the effects of dietary lipids. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006; 7: 525-9.
20. DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 589-98.
21. Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res.* 2004; 551: 51-64.
22. Wahle KW, Rotondo D, Heys SD. Polyunsaturated fatty acids and gene expression in mammalian systems. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62: 349-60
23. Human Genetic Variation. Understanding Human Genetic Variation, Teacher's guide. The National Institutes of Health (NIH), National Human Genome Research Institute. http://science-education.nih.gov/supplements/nih1/genetic/guide/genetic_variation1.htm.
24. David M, Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005; 19: 1602-16.
25. Nutrigenomics. Report of a workshop hosted by The Nuffield Trust and organized by the Public Health Genetics Unit on 5 February 2004. Compiled by Burton H, Alison Stewart A.
26. Afam L, Müller MJ. Nutrigenomics: From Molecular Nutrition to Prevention of Disease. *Am Diet Assoc.* 2006; 106: 569-76.
27. Ordovas JM, Mooserb V. Nutrigenomics and nutrigenetics. Editorial review. *Current Opinion in Lipidology.* 2004; 15: 101-8.
28. Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, et al. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens.* 2001; 19: 1949-56.
29. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, Lannfelt L, Hagenfeldt L, Eggertsen G, Kostulas V, Hillert J. A methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 285-9.
30. Kaput J, Rodríguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics.* 2004; 16: 166-77.
31. Nancy Fogg-Johnson Jim Kaput. Nutrigenomics: An Emerging Scientific Discipline. *Food Technology.* 2003; 57: 60-7.
32. Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, Schwartz SM, Chen C, Bostick R, Fosdick L, Beresford SA, Yasui Y, Potter JD. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism: evidence for gene-environment interaction? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 659-68.
33. Van den Veyver IB. Genetic effects of methylation diets. *Annu Rev Nutr.* 2002; 22: 255-82.

34. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, Christensen B, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab.* 1999; 67: 317-23.
35. Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Torfs CP, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 623-30.
36. Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (Review). *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2003; 14: 426-51.
37. Vollbach H, Heun R, Morris CM, et al. APOA1 polymorphism influences risk for early-onset nonfamiliar AD. *Ann Neurol.* 2005; 58: 436-41.
38. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the APOA1/C3/A4 gene cluster and the APOE gene. *Br J Nutr.* 2000; 83(Suppl. 1): S127-36.
39. Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 38-46.
40. Corella D, Ordovas JM. Nutritional Genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5: 71-118.
41. DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 589-98.
42. Stover PJ. Nutritional genomics. *Physiol Genomics.* 2004; 16: 161-5.
43. Gibson G, Wagner G. Canalization in evolutionary genetics: a stabilizing theory? *Bioessays.* 2000; 22: 372-80.
44. Prader A, Tanner JM, von HG. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr.* 1963; 62: 646-59.
45. Kuzawa CW. Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *Am J Hum Biol.* 2005; 17: 5-21.
46. Kussmann M, Raymond F, Affolter M. OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol.* 2006; 124: 758-87.
47. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res.* 2006; 30; 600: 46-57.
48. Jiang Y, Jan Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5: 479-510.
49. Mai A, Massa S, Rotili D, Cerbara I, Valente S, Pezzi R, et al. Histone deacetylation in epigenetics: an attractive target for anticancer therapy. *Med Res Rev* 2005; 25: 261-309.
50. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science.* 2001; 293: 1074-80.
51. Mathers JC. Nutritional modulation of ageing: Genomic and epigenetic approaches. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2006; 127: 584-9.
52. Davie JR. Inhibition of Histone Deacetylase Activity by Butyrate. *J Nutr.* 2003; 133: 2485S-2493S.
53. Sowa Y, Sakai T. Butyrate as a model for ``Gene-regulating chemoprevention and chemotherapy. *BioFactors.* 2000; 12: 283-7.
54. Myzak MC, Dashwood RH. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane. *Curr Drug Targets.* 2006; 7: 443-52.
55. Chávez A, Muñoz de Chávez M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57, Suppl 1: S97-S100.
56. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic disease. *Nutrition.* 2004; 20: 63-8.
57. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 2000; 72: 641-54.
58. Pennisi E. Evolution of developmental diversity. *Evo-devo devotees eye ocular origins and more.* *Science.* 2002; 10; 296: 1010-1.
59. Reyes-Engel A, Muñoz E, Gaitán MJ, Fabr e E, Gallo M, Di eguez JL, Ruiz M, Morell M. Implications on human fertility of the 677C3T and 1298A3C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 952-7.
60. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 74: 1196-9.
61. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 519-24.

62. Fenech M. Recommended dietary allowances (RDAs) for genomic stability. *Mutat Res.* 2001; 480-1: 51-4.
63. Fenech M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food Chem Toxicol.* 2002; 40: 1113-7.
64. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis.* 2005; 20: 255-69.
65. Holliday R. *Understanding Ageing.* Cambridge University Press, Cambridge. 1995.
66. Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay ageing. *Toxicology Letters.* 1998; 102-3: 5-18.
67. Kikugawa K, Yasuhara Y, Ando K, Koyama K, Hiramoto K, Suzuki M. Protective effect of supplementation of fish oil with high n-3 polyunsaturated fatty acids against oxidative stress-induced DNA damage of rat liver in vivo. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 6073-9.
68. Collins BH, Horska A, Hotten PM, Riddoch C, Collins AR. Kiwifruit protects against oxidative DNA damage in human cells and in vitro. *Nutr Cancer.* 2001; 39: 148-53.
69. Chakraborty S, Roy M, Bhattacharya RK. Prevention and repair of DNA damage by selected phytochemicals as measured by single cell gel electrophoresis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2004; 23: 215-26.
70. Crampin EJ, Halstead M, Hunter P, et al. Computational physiology and the physiome Project. *Experimental Physiology.* 2000; 89: 1-26.

[r e v i s i ó n]

Diagnóstico de la malnutrición a pie de cama

María Isabel Rebollo Pérez

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Palabras clave

Desnutrición,
riesgo nutricional,
screening
nutricional,
valoración
nutricional,
antropometría,
composición
corporal

>> RESUMEN

La elevada prevalencia de malnutrición hospitalaria sigue siendo un problema acuciante que preocupa a autoridades sanitarias y profesionales por su influencia en la morbimortalidad y costes sanitarios. La detección precoz del riesgo nutricional y el correcto diagnóstico nutricional de los pacientes hospitalizados, debe ser una de las prioridades de nuestra labor asistencial y debe ir seguida de un plan de tratamiento nutricional acorde con las circunstancias de cada paciente. La valoración nutricional debe repetirse periódicamente durante toda la estancia hospitalaria.

La ausencia de un método de valoración nutricional que pueda ser considerado como "gold standard" dificulta notablemente la tarea. Están descritos en la literatura múltiples métodos de cribado y de valoración nutricional. Todos tienen ventajas y desventajas lo cual hace difícil elegir uno como el más adecuado. No obstante, la Valoración Subjetiva Global ha mostrado ser

fácil de aplicar y altamente reproducible en distintas situaciones clínicas, por lo que puede constituir una herramienta esencial para el diagnóstico de la malnutrición a pie de cama. El alto grado de concordancia entre la Valoración Subjetiva Global, el Malnutrition Universal Screening Tool y el Nutritional Risk Screening 2002 sugiere que cualquiera de estos métodos puede ser usado en la valoración nutricional de pacientes hospitalizados. La adición de otros métodos de valoración nutricional puede aumentar la sensibilidad y especificidad. La utilización de métodos para medir la composición corporal (antropometría, bioimpedancia eléctrica) puede resultar de utilidad, aunque las dificultades de su aplicación en la clínica pueden restarle eficacia.

A pesar del amplio uso de los parámetros bioquímicos, la realidad de nuestra práctica clínica nos muestra que su utilidad para la valoración nutricional en los pacientes hospitalizados es muy limitada debido a la interferencia de factores no nutricionales, por lo que debemos insistir en parámetros más válidos como la pérdida de peso, la ingesta dietética y las pruebas funcionales, que nos van a permitir detectar más precozmente los pacientes en riesgo de malnutrición. No obstante, su determinación nos ayudará a confirmar el diagnóstico. La determinación simultánea de proteínas de fase aguda nos puede ayudar a valorar adecuadamente los niveles de proteínas viscerales.

En esta revisión pretendemos hacer un análisis de la utilidad de los distintos métodos de valoración nutricional, insistiendo particularmente en su aplicabilidad clínica, fiabilidad, valor predictivo y eficacia.

Correspondencia:

María Isabel Rebollo Pérez. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda Norte s/n. 21005. Huelva. E-mail: misabel.rebollo.sspa@juntadeandalucia.es

>> ABSTRACT

The high prevalence of hospital malnourishment still is an alarming problem that concerns health authorities and professionals because of its impact on morbimortality and health costs. Early detection of the nutritional risk and a correct nutritional diagnosis of hospitalized patients must be one of the priorities of our health care assistance and should be followed by a nutritional management plan appropriate to every patient circumstances. Nutritional assessment should be regularly repeated throughout hospital stay.

The lack of a nutritional assessment method that may be considered as the “gold standard” renders this task difficult. Several screening and nutritional assessment methods have been described in the literature. All show advantages and drawbacks making difficult to choose the most appropriate one. However, Global Subjective Assessment has been shown to be easy to apply and highly reproducible in several clinical situations, so that it may represent an essential tool for bedside malnourishment diagnosis. The high agreement level achieved between the Global Subjective Assessment, the Malnutrition Universal Screening Tool and the Nutritional Risk Screening 2002 suggests that any of these methods may be used for nutritional evaluation of hospitalized patients. The addition of other nutritional assessment methods may increase the sensitivity and specificity. The use of methods to measure body composition (anthropometrics, electric bioimpedance) may be useful, although the difficulties for clinical application may reduce their efficacy.

In spite of the wide use of biochemical parameters, the reality in our clinical practice shows that their usefulness in nutritional assessment of hospitalized patients is very limited due to interference with non-nutritional factors, so that we may insist on more valid parameters such as weight loss, dietary intake, and functional tests that will allow us detecting earlier those patients at risk for malnourishment. However, their determination will help us in confirming the diagnosis. Simultaneous determination of acute phase proteins may help us to appropriately assess the levels of visceral proteins.

This review pretends to carry out an analysis of the usefulness of different nutritional assessment methods, with a particular emphasis on their clinical applicability, reliability, predictive value, and efficacy.

>> INTRODUCCIÓN

Hace más de 30 años la malnutrición en los hospitales de los países desarrollados ya fue descrita como altamente prevalente y no detectada habitualmente¹. A comienzos del siglo XXI, la malnutrición hospitalaria continúa siendo una pandemia y un problema de actitud sanitaria^{2,3,4}. Numerosos estudios han demostrado que, aproximadamente el 40-50% de los pacientes hospitalizados presenta algún grado de desnutrición en el momento del ingreso, de los cuales el 20% puede ser de grado grave. Esta situación se agrava durante la estancia hospitalaria⁵.

La malnutrición en el hospital es, en general, consecuencia de muchos factores, entre los cuales la enfermedad per se es uno de los más importantes. Ésta condiciona una ingesta de energía y nutrientes por debajo de los requerimientos favoreciendo la pérdida progresiva de peso⁶. La edad, la procedencia social y la dura-

ción de la estancia hospitalaria tienen también un impacto negativo sobre el estado nutricional.

Las consecuencias de la malnutrición hospitalaria están bien descritas en la literatura e incluyen un aumento de la morbimortalidad, de la estancia hospitalaria^{7,8,9}, y consecuentemente de los costes sanitarios^{9,10,11} (Tablas I y II).

Paradójicamente, esta situación no es identificada habitualmente y la gran mayoría de estos pacientes desnutridos no reciben la atención nutricional que precisarían. Consciente de la gravedad del problema, el Consejo de Europa elaboró en 2002 un documento técnico sobre la desnutrición en los hospitales y en el año 2003 publicó una Resolución sobre Alimentación y Atención Nutricional en Hospitales que contempla los distintos ámbitos del problema, así como su abordaje y prevención¹². Hace especial hincapié en la importancia de la valoración del estado nutricional de todo paciente hospitalizado la cual debe

Tabla I. REPERCUSIÓN DE LA DESNUTRICIÓN SOBRE LA ESTANCIA MEDIA

	Pacientes bien nutridos Días hospitalización	Pacientes desnutridos Días hospitalización
Pérez de la Cruz, 2002	7,75 ± 7,42	10,36 ± 9,60
Edington, 2000	5,72	8,86
Smith, 1997	12,20	4,40
Chima, 1997	4,00	6,00
Robinson, 1987	10,0	15,60
Correia, 2003	16,7 ± 24,5	10,1 ± 11,7

Modificado de Marsé P. Implicaciones económicas de la desnutrición hospitalaria. Libro blanco de la desnutrición hospitalaria. Acción médica 2004.

Tabla II. IMPACTO DEL ESTADO DE NUTRICIÓN AL INGRESO SOBRE EL COSTE SANITARIO

Estado de nutrición	Coste/Paciente
Bien nutridos	28.368 dólares
Desnutrición moderada	40.329 dólares
Desnutridos	76.598 dólares

Modificado de Marsé P. Implicaciones económicas de la desnutrición hospitalaria. Libro blanco de la desnutrición hospitalaria. Acción médica 2004.

formar parte fundamental del cuidado del paciente, constituyendo el primer eslabón del tratamiento nutricional.

>> DIAGNÓSTICO DE LA DESNUTRICIÓN

La desnutrición puede definirse como un estado de déficit de energía, proteínas y otros micronutrientes, que provocan alteraciones funcionales y/o anatómicas en el organismo, asociadas o no a la agravación del pronóstico de ciertas enfermedades y que son reversibles por una terapia nutricional^{5,13}.

El riesgo nutricional puede definirse como la probabilidad de mejor o peor evolución debida a factores nutricionales y que puede ser modificada mediante una intervención nutricional.

La identificación de los pacientes malnutridos o en riesgo, es el primer paso en el tratamiento de

la desnutrición y debería realizarse siempre en el momento del ingreso y periódicamente durante la hospitalización.

Los objetivos de la evaluación nutricional, amén de clasificar el estado de nutrición, deben ser los siguientes^{5,14}.

1. Identificar a los pacientes que están desnutridos o en riesgo de desnutrirse durante el ingreso.
2. Valorar el riesgo de complicaciones relacionadas con la desnutrición.
3. Identificar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento nutricional.

El método ideal debería cumplir los siguientes requisitos: alta sensibilidad y especificidad, no ser fácilmente modificable por factores no nutricionales, responder de forma rápida al adecuado tratamiento nutricional y ser capaz de predecir cuando un individuo presentaría mayor morbilidad si no se aplicara soporte nutricional.

Desgraciadamente, la desnutrición y la enfermedad coexisten habitualmente y forman un círculo vicioso. En efecto, una enfermedad puede causar desnutrición y, a la inversa, el déficit nutricional puede ser responsable de un aumento de la severidad de la enfermedad subyacente, por lo que se postula que muchos métodos utilizados en la valoración nutricional valoran más la gravedad de la enfermedad y sus consecuencias metabólicas que el propio estado de nutrición¹⁵. Por tanto, diagnosticar y clasificar el estado de nutrición de un paciente concreto es complicado, ya que no existe ningún método de valoración nutricional que tenga una sensibilidad y especificidad suficientes para que pueda considerarse como el “gold estándar”, lo que constituye un factor limitante para el correcto abordaje de la desnutrición hospitalaria. Por ello, es aconsejable utilizar más de un marcador nutricional y elegirlos en función de la situación del paciente en particular¹⁶.

En el diagnóstico de la malnutrición es importante distinguir entre cribado nutricional y valoración nutricional dado que tienen una utilidad diferente, aunque ambos van destinados a identificar a los pacientes malnutridos.

Cribado o screening nutricional: “examinar con el fin de hacer una separación entre diferentes grupos”¹⁷. En nutrición, trata de identificar a los pacientes que presentan características asociadas a complicaciones relacionadas con la nutrición: pérdida o ganancia de peso, disminución del

apetito, abuso del alcohol, enfermedades crónicas, tratamientos agresivos, etc. nos permitirá identificar a los pacientes malnutridos o en riesgo de estarlo, a los que deberá realizarse una valoración más completa que permita establecer mejor el riesgo del paciente y la necesidad de algún tipo de tratamiento nutricional. Es un proceso rápido y simple que puede ser realizado por cualquier miembro del equipo asistencial. Se debe realizar un screening nutricional a todo paciente en el momento del ingreso y periódicamente durante la hospitalización.

Valoración nutricional: “determinar la importancia, tamaño o valor”¹⁷. Es una evaluación mucho más completa que permite confirmar si existe o no malnutrición y, en caso positivo, clasificarla y cuantificarla. Incluye una historia clínica completa, historia dietética, uso de medicación, exploración antropométrica y física, datos de laboratorio y consecuencias funcionales de la desnutrición, para conocer el estado nutricional del paciente y su interacción con la enfermedad con el objeto de elaborar un juicio diagnóstico nutricional¹⁵. Identifica a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento nutricional y debe ser realizada por personal con un eficaz entrenamiento en este área. Debe ir seguida de un plan de tratamiento y monitorización del mismo (peso, ingesta dietética, estado funcional y posibles efectos secundarios) (Fig. 1).

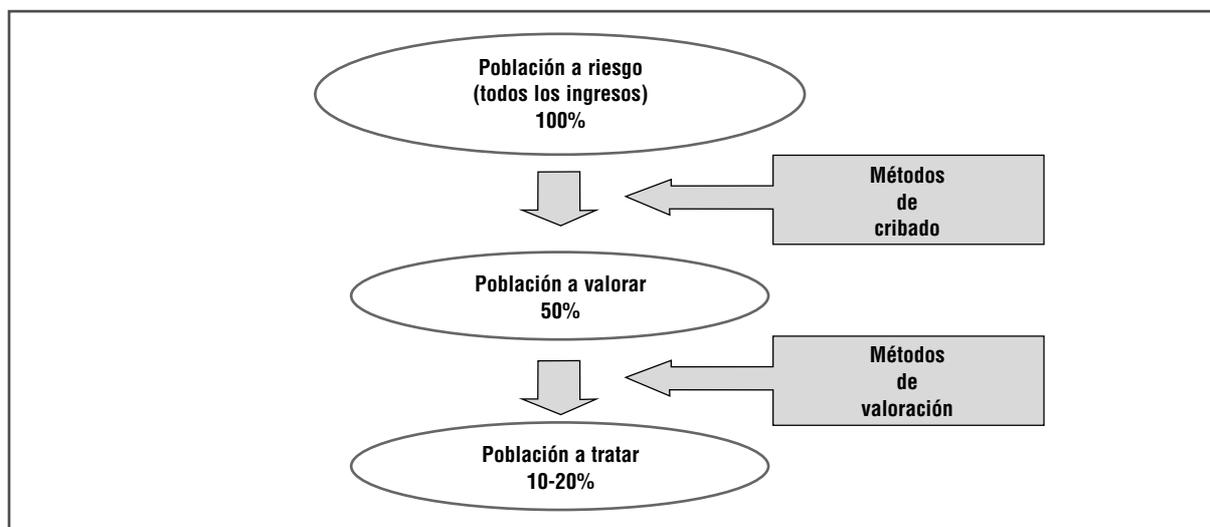


FIGURA 1. DETECCIÓN DE LA MALNUTRICIÓN. Tomado de Martín Peña. “Actualización en nutrición”. Ed. Sanitaria 2000.

>> CRIBADO NUTRICIONAL

El propósito del cribado nutricional es predecir la probabilidad de una mejor o peor evolución (en términos de estado mental y físico, tiempo de convalecencia, número y severidad de complicaciones y gasto sanitario) debida a factores nutricionales y la posibilidad de que el tratamiento nutricional correcto pueda mejorarla. Se han desarrollado muchas herramientas de cribado para tratar de identificar a los pacientes en riesgo nutricional y permitir un tratamiento precoz de los mismos. Idealmente estos métodos deberían ser muy sensibles, prácticos (fáciles de comprender y aplicar incluso por personas sin experiencia y aceptables para los pacientes), seguros, baratos, reproducibles y basados en la evidencia. Deben estar validados para detectar pacientes desnutridos (cribado de malnutrición), pero sobre todo para detectar aquellos con mayor probabilidad de presentar complicaciones relacionadas con la desnutrición y que se beneficiarían de un tratamiento nutricional (cribado de riesgo nutricional)⁵. No obstante, muchas herramientas de screening se han desarrollado sin criterios metodológicos claros y con una inadecuada valoración de su efectividad y pocos estudios muestran que los pacientes identificados por estos métodos son realmente los que pueden beneficiarse del tratamiento nutricional¹⁸.

Siguiendo a Kondrup¹⁹, el cribado debe estar siempre unido a un plan de acción según los resultados obtenidos, que nos permita disminuir el riesgo detectado.

La mayoría de los métodos de screening para pacientes hospitalizados utilizan 4 parámetros básicos: Índice de Masa Corporal (IMC), pérdida reciente de peso, ingesta dietética y grado de severidad de la enfermedad. Comentaremos los más recomendados en la actualidad.

1. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)^{19,20}

Método de cribado desarrollado por el Malnutrition Advisory Group de la Sociedad Británica de Nutrición Enteral y Parenteral (BAPEN) y recomendado por la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) y la Consejería de Salud de Andalucía (Proceso de Nutrición Clínica y Dietética). Puede ser aplicado a todos los

pacientes adultos en cualquier nivel de asistencia y tiene una excelente fiabilidad. Ha sido validado frente a otras herramientas de cribado en hospitales y ha mostrado ser capaz de predecir la estancia hospitalaria y la mortalidad en pacientes ancianos, así como el destino tras el alta en pacientes traumatológicos. Incluye estrategias que permiten la elaboración de un plan de actuación nutricional según los resultados obtenidos (Fig. 2).

2. Nutritional Risk Screening (NRS 2002)^{19,21}

Método de cribado recomendado por la ESPEN para detectar la presencia de malnutrición o riesgo de desarrollarla en pacientes hospitalizados. Incluye los mismos componentes del sistema MUST más una puntuación por la severidad de la enfermedad para reflejar el incremento en los requerimientos nutricionales debidos a ésta.

Consta de un cribado inicial con 4 preguntas rápidas para aquellas plantas de hospitalización con pocos pacientes de riesgo y un cribado final más completo.

Su valor predictivo fue documentado mostrando el beneficio del soporte nutricional en pacientes clasificados como de alto riesgo por este método, en un análisis retrospectivo de 128 ensayos clínicos randomizados y en un estudio prospectivo de 212 pacientes hospitalizados (reducción de la estancia hospitalaria en el grupo de intervención). Ha mostrado ser un método práctico y fiable (Figs. 3 y 4).

3. Mininutritional assessment (MNA)^{19,22,23}

Es un método de cribado diseñado por el Centro de Medicina Interna y Clínica Gerontológica de Toulouse, el programa de Nutrición Clínica de la Universidad Nuevo México y el Centro de Investigación Nestlé en Lausanne, para detectar la presencia de malnutrición o riesgo de desarrollarla en pacientes ancianos en cuidados domiciliarios, residencias asistidas y en hospitales. Es una herramienta mixta porque consta de dos partes, una primera que puede considerarse realmente un screening y una segunda, que incluye preguntas sobre aspectos neuropsicológicos y físicos del anciano así como una pequeña encuesta dietética, que constituye una auténtica

ANEXO 2

MÉTODO DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN DE LA MALNUTRICIÓN EN ADULTOS (MUST)

Nombre y apellidos:

Paso 1

Puntuación por el IMC

IMC Kg/m ²	Puntos
≥20	= 0
18,5 – 20	= 1
≤ 18,5	= 2

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / (\text{talla})^2 (\text{m})^*$$

Puntuación IMC:

Paso 2

Puntuación por pérdida de peso

Pérdida de peso (PP)**
involuntaria los últimos 3-5 meses

%	Puntos
≤5	= 0
5 – 10	= 1
≥ 10	= 2

$$(\%PP) = \frac{\text{peso inicial} - \text{peso actual}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

Puntuación % PP:

Paso 3

Efecto de la enfermedad aguda

Paciente con enfermedad aguda* y que ha estado o es probable que esté sin aporte nutricional por más de 5 días**

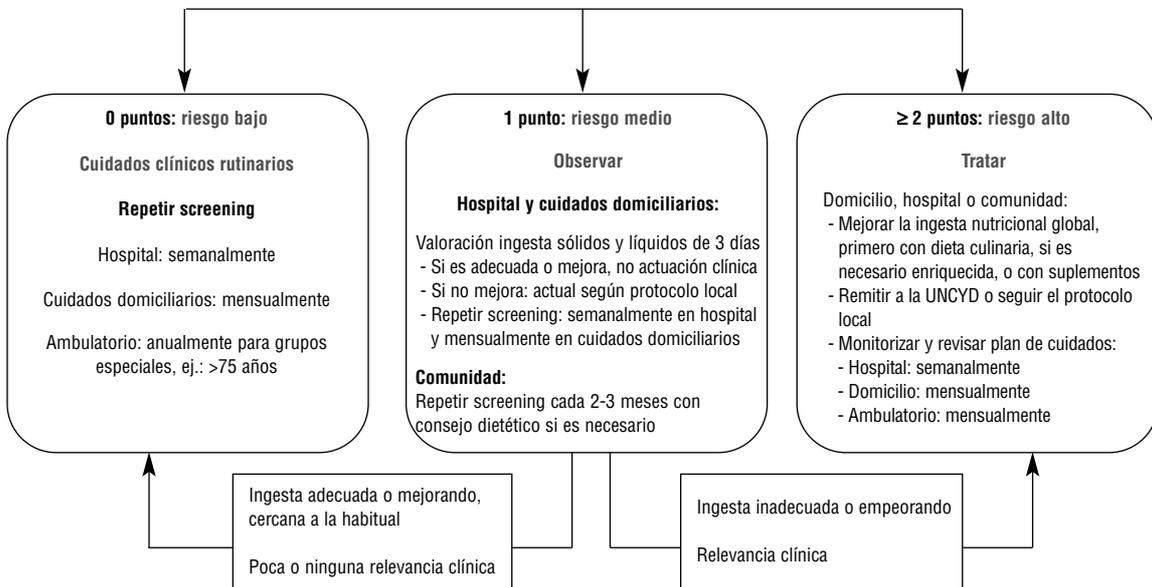
2 puntos

Puntuación:

Paso 4: Sume los puntos para calcular el riesgo global de malnutrición

Riesgo global de malnutrición:

Paso 4: Guía de actuación



* Si es imposible tallar y/o pesar al paciente ver el reverso para medidas alternativas o utilice criterios subjetivos.

** Es un factor de riesgo nutricional más importante que el IMC.

*** Incluye condiciones agudas, fisiopatológicas o psicológicas: pacientes críticos, dificultad para tragar (AMC), traumatismo craneoencefálico, cirugía gastrointestinal, etc.

FIGURA 2. MUST for adults.

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool.

Consejería de Salud. Proceso de Soporte de Nutrición Clínica y Dietética. 2006.

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/procesos/procesos.asp?am=2>. Modificado de Kondrup. Clin Nutr 2003; 22: 321-336

Screening inicial		sí	no
1	IMC <20,5		
2	El paciente ha perdido peso en los últimos 3 meses		
3	El paciente ha disminuido su ingesta en la última semana		
4	Está el paciente gravemente enfermo		

Si la respuesta es afirmativa en alguno de los 4 apartados, realice el screening final (tabla 2).
Si la respuesta es negativa en los 4 apartados, reevalúe al paciente semanalmente. En caso de que el paciente vaya a ser sometido a una intervención de cirugía mayor, valorar la posibilidad de soporte nutricional perioperatorio para evitar el riesgo de malnutrición

FIGURA 3. NRS 2002. CRIBADO INICIAL.

NRS: Nutritional Risk Screening. Adaptado de Kondrup; Clin Nutr 2003, 22(4): 415-421.

ESTADO NUTRICIONAL		SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD (incrementa requerimientos)	
NORMAL Puntuación: 0	Normal	Ausente Puntuación: 0	Requerimientos nutricionales normales
DESNUTRICIÓN LEVE Puntuación: 1	Pérdida de peso >5% en los últimos 3 meses o ingesta inferior al 50-75% en la última semana	Leve Puntuación: 1	Fractura de cadera, pacientes crónicos, complicaciones agudas de cirrosis, EPOC, hemodiálisis, diabetes, enfermos oncológicos
DESNUTRICIÓN MODERADO Puntuación: 2	Pérdida de peso >5% en los últimos 2 meses o IMC 18,5-20,5 + estado general deteriorado o ingesta entre el 25%-60% de los requerimientos en la última semana	Moderada Puntuación: 2	Cirugía mayor abdominal AVC, neumonía severa y tumores hematológicos
DESNUTRICIÓN GRAVE Puntuación: 3	Pérdida de peso mayor del 5% en un mes (>15% en 3 meses) o IMC <18-5 + estado general deteriorado o ingesta de 0-25% de los requerimientos normales la semana previa	Grave Puntuación: 3	Traumatismo craneoencefálico, trasplante medular. Pacientes en cuidados intensivos (APACHE>10).
Puntuación: +		Puntuación: = Puntuación total:	
Edad si el paciente es > 70 años sumar 1 a la puntuación obtenida = puntuación ajustada por la edad			
Si la puntuación es ≥3 el paciente está en riesgo de malnutrición y es necesario iniciar soporte nutricional.			
Si la puntuación es <3 es necesario reevaluar semanalmente. Si el paciente va a ser sometido a cirugía mayor, iniciar soporte nutricional perioperatorio.			

NOTA: Prototipos para clasificar la severidad de la enfermedad:

- Puntuación 1: Paciente con enfermedad crónica ingresado en el hospital debido a complicaciones. El paciente está débil pero no encamado. Los requerimientos proteicos están incrementados, pero pueden ser cubiertos mediante la dieta oral o suplementos.
- Puntuación 2: Paciente encamado debido a la enfermedad, por ejemplo, cirugía mayor abdominal. Los requerimientos proteicos están incrementados notablemente pero pueden ser cubiertos, aunque la nutrición artificial se requiere en muchos casos.
- Puntuación 3: Pacientes en cuidados intensivos, con ventilación mecánica, etc. Los requerimientos proteicos están incrementados y no pueden ser cubiertos a pesar del uso de nutrición artificial. El catabolismo proteico y las pérdidas de nitrógeno pueden ser atenuadas de forma significativa.

Kondrup J et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): Clin Nutr, 2003.

FIGURA 4. NRS 2002. CRIBADO FINAL.

NRS: Nutritional Risk Screening. Adaptado de Kondrup; Clin Nutr 2003, 22(4): 415-421.

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT MNA®

ID# _____

Last Name: _____ First Name: _____ M.I. _____ Sex: _____ Date: _____
 Age: _____ Weight, kg: _____ Height, cm: _____ Knee Height, cm: _____

Complete the form by writing the numbers in the boxes. Add the numbers in the boxes and compare the total assessment to the Malnutrition Indicator Score.

ANTHROPOMETRIC ASSESSMENT

1. Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m) ² a. BMI < 19 = 0 points b. BMI 19 to < 21 = 1 point c. BMI 21 to < 23 = 2 points d. BMI ≥ 23 = 3 points	<input type="checkbox"/>
2. Mid-arm circumference (MAC) in cm a. MAC < 21 = 0.0 points b. MAC 21 ≤ 22 = 0.5 points c. MAC > 22 = 1.0 points	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
3. Calf circumference (CC) in cm a. CC < 31 = 0 points b. CC ≥ 31 = 1 point	<input type="checkbox"/>
4. Weight loss during last 3 months a. weight loss greater than 3kg (6.6 lbs) = 0 points b. does not know = 1 point c. weight loss between 1 and 3 kg (2.2 and 6.6 lbs) = 2 points d. no weight loss = 3 points	<input type="checkbox"/>

GENERAL ASSESSMENT

5. Lives independently (not in a nursing home or hospital) a. no = 0 points b. yes = 1 point	<input type="checkbox"/>
6. Takes more than 3 prescription drugs per day a. yes = 0 points b. no = 1 point	<input type="checkbox"/>
7. Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months a. yes = 0 points b. no = 2 points	<input type="checkbox"/>
8. Mobility a. bed or chair bound = 0 points b. able to get out of bed/chair but does not go out = 1 point c. goes out = 2 points	<input type="checkbox"/>
9. Neuropsychological problems a. severe dementia or depression = 0 points b. mild dementia = 1 point c. no psychological problems = 2 points	<input type="checkbox"/>
10. Pressure sores or skin ulcers a. yes = 0 points b. no = 1 point	<input type="checkbox"/>

DIETARY ASSESSMENT

11. How many full meals does the patient eat daily? a. 1 meal = 0 points b. 2 meals = 1 point c. 3 meals = 2 points	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------

12. Selected consumption markers for protein intake • At least one serving of dairy products (milk, cheese, yogurt) per day? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • Two or more servings of legumes or eggs per week? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • Meat, fish or poultry every day? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> a. if 0 or 1 yes = 0.0 points b. if 2 yes = 0.5 points c. if 3 yes = 1.0 points	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
13. Consumes two or more servings of fruits or vegetables per day? a. no = 0 points b. yes = 1 point	<input type="checkbox"/>
14. Has food intake declined over the past three months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties? a. severe loss of appetite = 0 points b. moderate loss of appetite = 1 point c. no loss of appetite = 2 points	<input type="checkbox"/>
15. How much fluid (water, juice, coffee, tea, milk,...) is consumed per day? (1 cup = 8 oz.) a. less than 3 cups = 0.0 points b. 3 to 5 cups = 0.5 points c. more than 5 cups = 1.0 points	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
16. Mode of feeding a. Unable to eat without assistance = 0 points b. self-fed with some difficulty = 1 point c. self-fed without any problem = 2 points	<input type="checkbox"/>

SELF ASSESSMENT

17. Do they view themselves as having nutritional problems? a. major malnutrition = 0 points b. does not know or moderate malnutrition = 1 point c. no nutritional problem = 2 points	<input type="checkbox"/>
18. In comparison with other people of the same age, how do they consider their health status? a. not as good = 0.0 points b. does not know = 0.5 points c. as good = 1.0 points d. better = 2.0 points	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT TOTAL (max. 30 points): .

MALNUTRITION INDICATOR SCORE

≥ 24 points	well-nourished	<input type="checkbox"/>
17 to 23.5 points	at risk of malnutrition	<input type="checkbox"/>
< 17 points	malnourished	<input type="checkbox"/>

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*. Supplement #2: 15-59.

©1994 Nestlé Ltd (Nestlé Research Center)/Nestlé Clinical Nutrition

FIGURA 5. MNA.

MNA: Mini Nutritional Assessment.

Tomado de: Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nutrition. 1999 Feb;15(2):116-22

http://www.mna-elderly.com/practice/forms/MNA_spanish.pdf

herramienta de valoración nutricional. Se realiza en 15 minutos, siendo un método práctico, fiable y con alta sensibilidad y especificidad (Fig. 5).

Fue validado en una población amplia con distintos niveles de salud. Su valor predictivo ha sido evaluado mediante la demostración de su asociación con el estado de salud de la población anciana y su evolución, con la capacidad funcional, con la mortalidad a un año y con el número de visitas al médico. Las puntuaciones inferiores a 17 se han relacionado con una mayor duración de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios. La mejora de las puntuaciones del MNA con el tratamiento nutricional, hace suponer que puede usarse como instrumento de seguimiento nutricional.

Frente a la Valoración Subjetiva Global, la MNA ha mostrado ser más útil para detectar pacientes ancianos que necesitan cuidados nutricionales preventivos que para detectar aquellos con una malnutrición establecida²⁴.

4. Índice de Riesgo Nutricional (IRN)²⁵

Fue desarrollado por el Veterans Affairs Cooperative Study Group para valorar los pacientes desnutridos, previamente a laparotomía o toracotomía (no cardíaca), que se beneficiarían de una nutrición perioperatoria. Algunos

autores consideran este índice un índice de riesgo global más que un índice de estado de nutrición. El IRN también está validado para el paciente anciano.

5. Valoración Subjetiva Global (VSG)^{19,26}

Es el método de cribado recomendado por la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) en sus últimas guías clínicas publicadas en el año 2002¹⁵ y clasifica a los pacientes de forma subjetiva en base a datos obtenidos de la historia clínica y la exploración física (Fig. 6). Difiere de otros métodos de cribado en que incluye una valoración funcional. Al ser una valoración subjetiva requiere ser realizado por personal experimentado, pero es fácil de aprender y requiere poco tiempo.

Esta herramienta ha sido validada en numerosos aspectos (correlación inter-observador, validez interna) y se ha usado en múltiples estudios multicéntricos para estudios de prevalencia de malnutrición hospitalaria. Inicialmente fue desarrollada para detectar el riesgo de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal (mayor número de infecciones, mayor estancia hospitalaria y mayor uso de antibióticos en pacientes clasificados como malnutridos por este método).

VALORACIÓN SUBJETIVA GLOBAL:	
PÉRDIDA DE PESO en los últimos SEIS MESES:	
En las últimas DOS SEMANAS	Incremento <input type="checkbox"/> No cambio <input type="checkbox"/> Descenso <input type="checkbox"/> Interferencia de ascitis y edemas <input type="checkbox"/>
MODIFICACIÓN EN LA DIETA	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DURACIÓN SEMANAS: MESES:
ALIMENTACIÓN	Sólida subóptima <input type="checkbox"/> Semisólida <input type="checkbox"/> Líquida completa <input type="checkbox"/> Líquida hipocalórica <input type="checkbox"/> Ayuno <input type="checkbox"/>
SÍNTOMAS DIGESTIVOS (< dos semanas)	DISFAGIA <input type="checkbox"/> NAUSEAS <input type="checkbox"/> VÓMITOS <input type="checkbox"/> DIARREA <input type="checkbox"/> DOLOR ABDOMINAL <input type="checkbox"/> ANOREXIA <input type="checkbox"/> ESTREÑIMIENTO <input type="checkbox"/>
CAPACIDAD FUNCIONAL:	Sin disfunción <input type="checkbox"/> Con disfunción <input type="checkbox"/> Duración: Semanas
Trabajo limitado <input type="checkbox"/>	Ambulatorio <input type="checkbox"/> Encamado <input type="checkbox"/>
ESTRÉS METABÓLICO	No estrés <input type="checkbox"/> Estrés bajo <input type="checkbox"/> Estrés moderado <input type="checkbox"/> Estrés alto <input type="checkbox"/>
EXPLORACIÓN BÁSICA:	Pérdida grasa subcutánea (triceps tórax) <input type="checkbox"/> Masa muscular (cuadriceps, deltoides) <input type="checkbox"/>
Edemas maleolares <input type="checkbox"/>	Edema sacro <input type="checkbox"/> Ascitis <input type="checkbox"/>
VALORACIÓN SUBJETIVA GLOBAL	NORMONUTRIDO <input type="checkbox"/> DESNUTRICIÓN MODERADA <input type="checkbox"/> SEVERA <input type="checkbox"/>

FIGURA 6. VSG.

VSG: Valoración Subjetiva Global. Adaptado de Detsky. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987 Jan-Feb; 11(1): 8-13.

En la actualidad, es ampliamente usada para evaluar el estado nutricional en distintas situaciones clínicas y muchas veces es empleado como “gold standard” para validar nuevos métodos de valoración nutricional.

Respecto a su valor pronóstico, la VSG ha mostrado predecir la morbilidad en diferentes situaciones clínicas y la duración de la estancia hospitalaria, aunque se ha sugerido que esta herramienta puede medir más la gravedad de la enfermedad que la malnutrición en sí^{27,28,29,30,2}.

Detecta mejor la desnutrición establecida que el riesgo de la misma, por lo que es más una herramienta de diagnóstico que de cribado. Como tal fue planteado por sus creadores dándole más peso a los ítems relacionados con malnutrición crónica (ingesta dietética, pérdida de peso, pérdida de reserva grasa y masa muscular) con lo que aumentaba su especificidad³¹. Su uso como cribado es, por tanto, más discutible al no valorar adecuadamente la malnutrición aguda. Recientemente, algunos autores han propuesto una interpretación diferente de los resultados del VSG, dándole mayor importancia a otros ítems (Tabla III) mejorando de esta manera su utilidad como screening³².

Se ha elaborado también una versión numérica y generada por el propio paciente (VSG-GP)³³ utilizada en la valoración de pacientes con cáncer, insuficiencia renal y accidentes vasculares cere-

brales, que puede mejorar su sensibilidad y especificidad.

La comparación de la VSG con nuevas herramientas de cribado ha mostrado un grado de concordancia variable. En general ha mostrado mayor concordancia con el MUST y el NSR-2002 en pacientes hospitalizados^{34,35}, no así con los métodos que incluyen datos de laboratorio como el Índice de Riesgo Nutricional ó el Índice de pronóstico nutricional o Control Nutricional (CONUT), lo que pudiera explicarse por la presencia de factores diferentes de los nutricionales que influyen los parámetros bioquímicos.

Su concordancia con métodos objetivos (antropométricos) no siempre es adecuada, pero probablemente sea debido a que la VSG puede detectar la malnutrición de forma precoz, antes que se produzcan cambios en la composición corporal. En el estudio de Planas et al.³⁰ la VSG mostró mejor correlación con la estancia hospitalaria que los parámetros antropométricos.

En un reciente estudio, Kyle³⁶ et al compararon en una muestra de 995 pacientes diversos métodos de screening nutricional (MUST, NRS-2002 y IRN) tomando la VSG como “gold standard”. Encontraron que la sensibilidad y especificidad del NRS-2002 eran discretamente superiores al MUST y al IRN y que existía una asociación positiva entre la duración de la estancia hospitalaria y los pacientes clasificados como malnutridos o en riesgo alto por cualquiera de los tres

Tabla III. VARIABLES DE VSG ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO O EL CRIBADO NUTRICIONAL

Variable	Diagnóstico	Screening
Pérdida de peso	+++	
Disminución de la ingesta	+++	+++
Síntomas gastrointestinales		
Deterioro de la función		+++
Estrés metabólico		+++
Pérdida grasa subcutánea	+++	
Pérdida masa muscular	+++	
Edema		+++

VSG: Valoración Subjetiva Global.

métodos. Los autores concluyen que el riesgo nutricional o el estado nutricional pueden ser determinados con seguridad mediante el NRS-2002, MUST o VSG respectivamente en los pacientes ingresados.

4. Métodos de screening informáticos: Control Nutricional (CONUT)^{37,38}

Se trata de una herramienta informática desarrollada por la Unidad de Nutrición del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid y avalada por la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) que permite la detección precoz de la malnutrición y el riesgo asociado a la misma con buena sensibilidad y especificidad. Se basa en la explotación sistemática de datos demográficos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), del servicio de admisión y otras fuentes de información interna (Farmacia, Nutrición Clínica y Dietética) y datos de laboratorio (albúmina sérica, colesterol, linfocitos totales y hematocrito). El sistema puede aplicarse de forma instantánea a todos los pacientes hospitalizados con escaso consumo de recursos y tiempo, permitiendo seleccionar aquellos pacientes que requieren una valoración más completa. Incluye un aviso de alerta al servicio responsable cuando identifica enfermos con riesgo nutricional

5. Otros métodos de cribado nutricionales

Existen más de 70 herramientas de cribado descritas en la literatura, no todas validadas adecuadamente. Amén de las citadas arriba, merecen especial mención: Iniciativa de Screening Nutricional (NSI)³⁹ que identifica a la población anciana que se puede beneficiar de un tratamiento nutricional, Índice Pronóstico Nutricional (IPN)⁴⁰, que valora el riesgo de presentar complicaciones en el postoperatorio de cirugía; Índice Pronóstico Nutricional e Inflamatorio (PINI)⁴¹ desarrollado para clasificar a los pacientes críticos, y otros más recientes como el Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ)⁴² cuya efectividad y coste-efectividad ya ha sido estudiada⁴³.

En nuestra experiencia, uno de los requisitos más importantes que debe cumplir una herramienta de cribado es el que sea rápida de realizar y útil a pie de cama, con objeto de no retrasar innecesariamente la decisión de iniciar el tratamiento nutricional. Aquellos que incluyen el IMC son menos

útiles dado que el peso actual es difícil de obtener en muchos pacientes hospitalizados. En el caso del MUST, este problema es solventado mediante la utilización de la circunferencia del brazo como medida alternativa para estimar el IMC. En cambio, la estimación de la pérdida de peso se puede hacer sin conocer el peso actual por lo que permite hacer una valoración más rápida. Igualmente, todos los sistemas de screening que incluyen parámetros de laboratorio, excepto los informatizados, suelen retrasar la clasificación del paciente varios días hasta la obtención de éstos. Quizás por ello, los métodos subjetivos basados en datos clínicos y de exploración física (VSG) son los más útiles para el personal experimentado y los que incluyen una valoración numérica (MUST y NRS-2002) para el uso general.

Para concluir, y a pesar de la utilidad potencial de los métodos de cribado citados, debemos ser conscientes que para validarlos definitivamente son necesarios estudios que demuestren que los pacientes identificados como en riesgo nutricional y sometidos a una intervención nutricional, tienen una mejor evolución que los pacientes con el mismo riesgo y en los que no se ha intervenido. Hasta el momento actual existen en la literatura pocos estudios de intervención nutricional, con excepción de Kondrup et al, basados en los resultados de dichos métodos.

>> VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La valoración del estado nutricional es un proceso dinámico que requiere de una serie de parámetros que nos permiten hacer una evaluación inicial y, tras un período de intervención mediante una terapia nutricional, una valoración evolutiva.

Debe incluir:

1. Historia clínica

La historia clínica es la mejor herramienta de la que disponemos para recoger todos los datos relacionados con la patología del paciente y hacer una valoración adecuada. Detallaremos a continuación los aspectos más interesantes para la valoración nutricional.

Historia médica: debe enfocarse a aquellos aspectos que pueden incrementar el riesgo de

desnutrición: sepsis, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, malabsorción, etc.

Situación psicosocial: el interrogatorio debe ir encaminado a conocer la disponibilidad económica, soledad del paciente y grado de autonomía para la obtención y preparación de los alimentos, situaciones de marginación, incapacidad y ancianidad, nivel social y cultural etc, que pueden haber afectado su estado nutricional.

Historia dietética: recoge todos aquellos datos relacionados con los hábitos alimentarios del paciente, con el fin de identificar problemas que pueden tener un efecto adverso sobre su nutrición. Es importante conocer el número de comidas diarias, consumo de alimentos por grupos alimentarios, cantidades ingeridas de líquidos, dietas restrictivas, historia de pérdida de peso, presencia de síntomas digestivos, así como su ingesta dietética durante el ingreso hospitalario.

Cuando un paciente no puede pesarse, la cuantificación de la ingesta puede ser el único dato que identifica a los pacientes con desnutrición incipiente⁴⁴ y por ello debería registrarse diariamente lo que comen los pacientes ingresados o al menos en aquellos con más riesgo de desnutrirse. No obstante, la recogida de esta información por el personal sanitario no siempre es fiable⁴⁵ y en muchas ocasiones la ingesta es sobrevalorada. Es recomendable, por tanto, que se utilicen métodos rigurosos para valorar la ingesta alimentaria y por personal especialmente entrenado. Los métodos de valoración de la ingesta dietética pueden ser, en este caso, de gran utilidad. En el medio hospitalario son útiles los registros o diarios dietéticos y el recuerdo de 24 horas.

Exploración física: se trata de un reconocimiento del paciente para detectar signos y síntomas de deterioro nutricional, aunque algunos de ellos solo se den en situaciones de extrema desnutrición. El examen físico engloba la exploración de la masa muscular (deltoides, cuádriceps, etc.), del compartimento graso (panículo adiposo), la existencia de edemas, signos de enfermedades óseas, alteraciones en mucosas, piel y faneras, etc.

Algunos cuestionarios estructurados, como la VSG descrita anteriormente, se basan exclusivamente en datos de la historia clínica y explora-

ción y han mostrado su utilidad en el diagnóstico de la malnutrición.

2. Parámetros antropométricos y medición de la composición corporal

Existen muchos modelos de composición corporal, pero el más simple es el que lo divide en dos: la masa grasa y la masa magra o libre de grasa. La masa grasa representa sobre todo las reservas energéticas movilizables del organismo y la valoración de la misma es una expresión de la extensión de la desnutrición y de la capacidad del individuo de resistir una situación de ayuno. La masa magra está compuesta por la masa celular metabólicamente activa (compartimentos intracelulares y proteínas), el compartimento extracelular, que tiene una función primordialmente de transporte, el esqueleto y la piel.

El pronóstico de la desnutrición está relacionado con una disminución de la masa magra corporal. Cuando se produce una pérdida del 54% de la masa proteica, la muerte se produce de una manera casi inevitable⁴⁶. De ahí la importancia de poder evaluar los compartimentos corporales.

La composición corporal puede evaluarse con técnicas sencillas como la antropometría o la impedancia bioeléctrica, o bien mediante técnicas mucho más sofisticadas como la resonancia magnética, la densitometría, el conteo de potasio 40, técnicas de dilución isotópica, activación de neutrones o DEXA (dual energy X-ray absorciometry). La mayoría de estas técnicas complejas son de escasa utilidad en clínica dada su rara disponibilidad y suelen reservarse para la investigación. Los valores obtenidos de cualquier componente corporal pueden compararse con valores considerados como normales (tablas de referencia) o con medidas personales previas.

La antropometría nos permite medir el tamaño y proporción del cuerpo. Como principales parámetros antropométricos incluimos el peso, la talla, los pliegues cutáneos para medir la masa grasa subcutánea y el perímetro del brazo para estimar la masa muscular.

Peso y Talla

La medición rutinaria del peso y la talla en los hospitales es la medida más barata, práctica y

simple para valorar el estado nutricional de los pacientes hospitalizados y ha sido recomendada por muchos grupos de expertos. A partir de ellas se calculan índices importantes como el IMC o el Índice creatinina/altura, y se realiza el cálculo de requerimientos calórico-proteicos. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, diversos estudios sugieren que el peso y la altura de los pacientes no son recogidos sistemáticamente en los hospitales^{47,48}, haciendo difícil estimar los cambios en el peso y el riesgo de malnutrición.

La talla es muchas veces desconocida por los pacientes, sobre todo los de mayor edad, y en los casos en que es referida se corresponde a la época de juventud. La pérdida de altura con la edad (3 cm en hombres y 5 cm en las mujeres desde los 30 a los 70 años y de 5 cm y 8 cm respectivamente a los 80 años) puede alterar de forma considerable el cálculo del IMC⁴⁹. Por ello, debe realizarse una medición precisa de la talla de todos los pacientes hospitalizados. El encamamiento de algunos

pacientes, las deformaciones postraumáticas o las debidas a la ancianidad, hacen difícil obtener esta medida en muchas ocasiones. En estos casos, puede recurrirse a la estimación de la misma a través de la longitud del arco del brazo, la longitud del antebrazo o la distancia talón rodilla²⁰, y aunque las ecuaciones no son totalmente fiables para estimar la altura, pueden servirnos de orientación para los cálculos oportunos.

El peso puede ser considerado como uno de los mejores parámetros para valorar el estado nutricional de un individuo. Es un indicador global de la masa corporal, fácil de obtener y reproducible. La presencia de edemas, ascitis y deshidratación pueden alterar considerablemente sus valores.

Son de especial utilidad para clasificar la malnutrición el porcentaje del peso habitual y el porcentaje de pérdida de peso (Tablas 4 y 5). La pérdida de peso involuntaria es más útil que el peso

Tabla IV. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL SEGÚN EL PPI, EL PPH

	PPI (%) = (peso actual (kg)/ peso ideal (kg)) x 100	PPH = (peso actual (kg)/ peso habitual (kg)) x 100
Obesidad	> 120	>120 (en función de situación previa)
Sobrepeso	110 - 120	110-120 (en función de situación previa)
Normalidad	90-110	96-109
Desnutrición leve	80-90	85-95
Desnutrición moderada	70 - 80	75 -84
Desnutrición grave	<69	<75

PPI: Porcentaje peso ideal. PPH. Porcentaje peso habitual.

Tabla V. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DE LA PÉRDIDA DE PESO
 $\%PP = (\text{PESO HABITUAL} - \text{PESO ACTUAL}/\text{PESO HABITUAL}) \times 100$

Tiempo	Pérdida significativa	Pérdida severa
Una semana	1-2%	>2%
Un mes	5%	>5%
Tres meses	7,5%	>7,5%
Seis meses	10%	>10%

%PP Porcentaje pérdida de peso.

en sí mismo, especialmente si los cambios son recientes. Se correlaciona muy bien con el estado nutricional, la morbilidad y la mortalidad. Una pérdida de peso del 5-10% produce alteraciones funcionales en muchos órganos. Una pérdida mayor del 10% sugiere malnutrición y se asocia con mayor morbimortalidad constituyendo un indicador de mala evolución clínica⁵⁰. Una pérdida entre el 35 y el 40% se asocia con una mortalidad del 50%^{51,52}. En pacientes ancianos la pérdida de peso mayor del 5% en un año aumenta el riesgo de mortalidad^{53,54}.

Las consecuencias de la pérdida de peso dependen del peso inicial (las personas obesas toleran mejor el ayuno prolongado) y de la presencia concomitante de enfermedades que supongan un estrés catabólico importante.

A pesar de su utilidad, es difícil determinar la pérdida de peso en el medio hospitalario. En primer lugar la fiabilidad de una única medición del peso es discutible. Algunos autores han mostrado que hasta un 33% de los pacientes que han perdido peso pueden pasar inadvertidos y un 25% de los que han mantenido un peso estable pueden ser clasificados como con pérdida de peso⁵⁵, con una única medición aislada. Además, en la mayoría de los pacientes críticos, la medida del peso no refleja la masa corporal real por la frecuente presencia de edemas y en muchos casos es incluso imposible pesar a los pacientes encamados por la falta de grúas para la movilización con balanza incorporada, por no hablar de la frecuente circunstancia de que no existen balanzas normales en muchas de las salas de hospitalización.

Índice de masa corporal (IMC)

Define el nivel de adiposidad de acuerdo con la relación de peso a estatura, eliminando así la dependencia de la constitución corporal.

El estudio de Framingham⁵⁶ mostró que una pérdida del 10% del IMC se correlacionaba con un aumento de la mortalidad y entre los ancianos un IMC < 20 también se ha relacionado con un aumento de la mortalidad⁵⁷. En este grupo, dado que se produce un aumento del IMC con la edad, valores de IMC inferiores a 22 probablemente tienen significación clínica.

Pliegues cutáneos

El grosor de determinados pliegues cutáneos nos permite estimar el porcentaje de grasa corporal total. Es un método simple, barato y utilizable a pié de cama. Se basa en el hecho de que un 70% de la grasa corporal se encuentra depositada en el tejido subcutáneo.

Los pliegues cutáneos identificados como más indicativos de la adiposidad del cuerpo son: tríceps, bíceps, subescapular, suprailíaco y parte superior del muslo.

Se miden con un lipocalíper y hay que realizar tres mediciones y utilizar el valor medio de las mismas (Fig. 7). La medida debe efectuarse por la misma persona, que debe estar entrenada en la técnica para conseguir una mayor fiabilidad. A partir de los resultados que hemos obtenido de la medición de los pliegues cutáneos, podemos calcular la Grasa Corporal Total mediante el método de Durnin y Womersley⁵⁸.

Para interpretar estas medidas es necesario compararlas con los estándares que existen para ambos sexos en función de la edad y del lugar anatómico donde se mide. La elaboración de esas tablas a partir de población sana y la variabilidad intra e inter-observador restan fiabilidad a estas mediciones⁵⁹.

Circunferencia del brazo

La medición del músculo esquelético (constituye las 2/3 partes de las proteínas corporales totales) proporciona una valoración de la severidad de la desnutrición. Puede determinarse de diversas maneras. La más simple es la medición del perímetro o circunferencia del brazo (CB). Ello nos permite calcular la circunferencia muscular del brazo (CMB) y el área muscular del brazo (AMB), las cuales se han correlacionado con otras medidas más sofisticadas de la masa muscular total.

Tal y como hemos mencionado arriba, la circunferencia del brazo puede ser un parámetro que nos permita estimar el IMC en casos en los que no es posible medir la talla y el peso^{19,60}. Si CB es menor de 23,5 cm, probablemente corresponda a un IMC menor de 20kg/m². Si CB es mayor de 32,0 cm, el IMC es probablemente mayor de 30 kg/m².

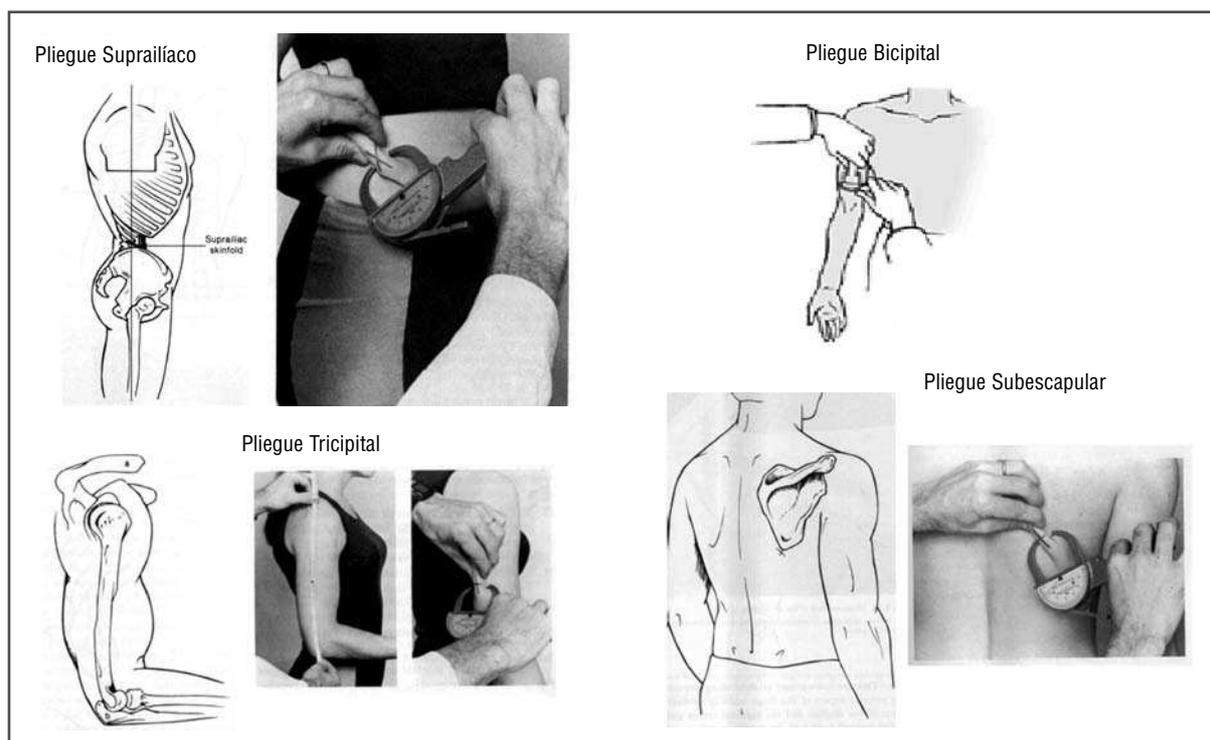


FIGURA 7. PLIEGUES CUTÁNEOS.
Tomado de Lee D, Nieman DC. "Nutricional assessment" Edit WCB 1993.

La CB puede ser también usada para estimar el cambio en el peso en un período de tiempo dado y puede ser útil en pacientes crónicos que no se pueden pesar (pacientes ancianos o neurológicos encamados). Debe medirse repetidamente a lo largo de un periodo de tiempo, preferiblemente tomando dos mediciones en cada ocasión y usando la media. Cambios de CB de al menos un 10% probablemente correspondan a cambios de peso y de IMC del 10% o más.

También pueden ser de interés para el diagnóstico de la malnutrición calórica crónica con depleción de la masa grasa y muscular y en pacientes con ascitis en los que el peso no es nada fiable.

Tanto los pliegues cutáneos de grasa como la circunferencia del brazo tienen muchas limitaciones para su uso en la práctica clínica diaria. El envejecimiento produce cambios en la distribución de la grasa corporal (que se acumula más en torno a las vísceras y menos en tejido subcutáneo), en la masa ósea y en el estado de hidratación, lo que resta fiabilidad a estas determinaciones. Igualmente, en los estados edematosos estas medidas antropométricas se afectan de forma

notoria, por lo que su utilidad clínica en los pacientes hospitalizados es muy limitada.

En resumen, estos dos métodos tienen una gran especificidad, pero poca sensibilidad, es decir, son de utilidad cuando son anormales pero la normalidad de los mismos no garantiza que los pacientes estén bien nutridos, sobre todo en el medio hospitalario (pacientes con malnutrición proteica tipo kwashiorkor u obesos pueden tener parámetros normales y estar malnutridos severamente).

3. Análisis de impedancia bioeléctrica (BIA)

Es un método relativamente seguro, fácil de realizar, relativamente barato, aplicable a pie de cama y fiable para medir la composición corporal. Se basa en que al paso de una corriente alterna, los tejidos ofrecen una resistencia que se denomina impedancia. Mediante ecuaciones que relacionan el peso, la talla, la edad, el sexo y la impedancia, podemos conocer el agua corporal total, la masa grasa, la masa libre de grasa y la masa celular corporal del individuo⁶¹. Es preciso recordar que lo que se mide realmente es el agua

corporal. La estimación de la masa grasa y magra se hace en base a una serie de cálculos a partir de las medidas del agua, sobre la base que hay un 73% de agua en la masa magra y un 5% en la masa grasa. En caso de modificaciones en el contenido de agua de estos tejidos, puede cometerse un error en las determinaciones.

Actualmente existen en la literatura valores de referencia de la composición corporal medida por estos métodos en adultos sanos según la edad y el sexo⁶² y también hay ecuaciones descritas en la literatura que permiten estimar la masa muscular validadas por RMN⁶³.

Según las guías clínicas ESPEN⁶⁴, la BIA es de utilidad en personas sanas y en pacientes sin alteraciones en el balance de líquidos y electrolitos cuando se utilizan ecuaciones validadas para la población que se trata, la edad y la patología específica. No debe ser usada para la valoración nutricional en personas en rangos extremos de IMC o con un estado de hidratación anormal hasta que se haya comprobado que las ecuaciones BIA son seguras en estas situaciones⁶⁵. La BIA multifrecuencia o segmentaria puede tener ventajas sobre la monofrecuencia en estas situaciones clínicas^{66,67}. El seguimiento de los cambios en la composición corporal mediante BIA es posible en sujetos con IMC entre 16 y 34 Kg/m² sin alteraciones en el estado de hidratación pero debe hacerse con precaución.

4. Parámetros bioquímicos

Se deben tener en cuenta a la hora de diagnosticar el estado de nutrición y para evaluar el efecto de la terapia nutricional una vez iniciada.

Las concentraciones plasmáticas de determinadas proteínas de transporte sintetizadas por el hígado se consideran un reflejo del estado del compartimento proteico visceral corporal. Las más frecuentemente utilizadas son albúmina, transferrina, prealbúmina, y proteína ligada al retinol. Han sido ampliamente utilizadas para valorar el estado nutricional pero sus valores pueden estar influidos por factores no nutricionales (síntesis hepática, vida media biológica, ritmo catabólico, función renal y hepática, estado de hidratación, sepsis, inflamaciones, neoplasias) y, por lo tanto, deben ser interpretados con cautela.

La *albúmina* es la que ha sido estudiada más extensamente. Sus niveles séricos representan el equilibrio entre la síntesis hepática, la degradación y las pérdidas del organismo. El pool de albúmina se reparte entre el compartimento intravascular (un tercio del total) y el extravascular (dos tercios). Una vez liberada al plasma tiene una vida media de 21 días.

La malnutrición proteico-calórica conduce a una disminución de la producción de albúmina por falta de los nutrientes necesarios para su síntesis. No obstante, esto tiene poco impacto sobre sus niveles plasmáticos a causa de su larga vida media, a la disminución compensatoria en la degradación y al paso de albúmina del espacio extravascular al intravascular. En cambio, en situaciones de estrés por infección, cirugía o politraumatismo, los niveles de albúmina están muy bajos como consecuencia de un descenso en la síntesis, un aumento en la degradación, pérdidas transcapilares y la reposición de líquidos^{68,69,6} aún en ausencia de malnutrición. Sus niveles también están deplecionados en hepatopatías y situaciones clínicas con pérdidas extras de proteínas (fístulas, peritonitis, síndrome nefrótico).

Por tanto, es un indicador relativamente pobre de malnutrición proteica aguda, tanto por su larga vida media como por estar influenciado por muchos factores no nutricionales. Sus niveles plasmáticos pueden mantenerse normales durante largo tiempo a pesar de un déficit nutricional importante, por lo que es un parámetro poco sensible a modificaciones recientes en el estado nutricional, y las variaciones plasmáticas no muestran relación con el balance nitrogenado. También se ha mostrado una pobre correlación entre los niveles de albúmina y la VSG en ancianos⁷⁰.

No obstante, la albúmina es un buen predictor de un incremento de morbimortalidad tal y como ha sido comentado extensamente en la literatura^{71,72,6}. Sus niveles preoperatorios se correlacionan inversamente con la aparición de complicaciones, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad.

En análisis de regresión, ha mostrado ser el parámetro nutricional objetivo que mejor predice la clasificación de los pacientes según la VSG o el MNA²⁴.

En resumen, y a pesar de sus limitaciones, podemos decir que la albúmina, junto con la VSG, tiene el valor predictivo positivo más alto de todos los métodos de valoración nutricional, es un buen indicador de malnutrición crónica, muy útil como índice pronóstico y muy deficiente como indicador de malnutrición aguda ya que los cambios en los niveles séricos se desarrollan muy lentamente en la malnutrición. Es el mejor índice de laboratorio en la evaluación inicial de los pacientes y no es útil como parámetro de seguimiento de la eficacia del tratamiento nutricional.

La transferrina es sintetizada en el hígado, es la proteína transportadora mayor del hierro, de predominio intravascular y tiene una vida media de 8-10 días. Se afecta por factores no nutricionales como la síntesis hepática, el estado del hierro y el nivel de hidratación por lo que su utilidad como marcador nutricional es muy limitada.

La prealbúmina, de síntesis hepática, tiene una vida media de 2 a 3 días por lo que podría ser un indicador muy sensible para detectar precozmente malnutrición energético-proteica aguda o repleciones proteicas tras la terapia nutricional. Efectivamente, la prealbúmina se eleva rápidamente en respuesta a terapia nutricional, estando directamente relacionada con el balance nitrogenado. Es muy sensible frente a la respuesta inflamatoria y las enfermedades hepáticas y renales, por lo que en enfermos críticos, su utilidad es limitada.

La proteína ligada al retinol es también sintetizada en el hígado y se excreta por la orina. Presenta una vida media de 12 horas y un pool corporal pequeño. Por su gran sensibilidad al estrés y su alteración con la función renal se considera de poca utilidad clínica.

Todos estos marcadores bioquímicos tienen una fiabilidad muy cuestionada, y no se recomienda utilizar uno sólo para evaluar el estado nutricional o la adecuación de la terapia nutricional⁷³, sino al menos dos coincidentes. Sus niveles séricos bajan más en respuesta a la fase aguda y la gravedad de la enfermedad que al deterioro nutricional⁷⁴.

Durante la respuesta de fase aguda, el hígado produce fundamentalmente proteínas de fase

aguda. La proteína C- reactiva aparece en el suero a las 24-48 horas de la agresión. El obtener los niveles de PCR seriados junto a la prealbúmina puede ser de gran ayuda en interpretar los resultados de ésta última con respecto al estado nutricional. Conforme el proceso agudo se va resolviendo los niveles de PCR van disminuyendo y los de prealbúmina subiendo si el aporte nutricional es correcto. Si la prealbúmina no se incrementa y la PCR está disminuyendo, los niveles de prealbúmina bajos probablemente indican una nutrición deficiente y la necesidad de aumentar el aporte energético-proteico⁷⁵.

Los niveles bajos de *colesterol* también se han descrito como una herramienta útil para predecir la incidencia de complicaciones y la mortalidad^{76,77}. Los niveles inferiores a 160 mg/dl se consideran un reflejo de un nivel bajo de lipoproteínas y por tanto de un nivel de proteínas viscerales deplecionado. La hipocolesterolemia parece ocurrir de forma tardía en el curso de la malnutrición, limitando el valor del mismo como herramienta de screening.

El balance nitrogenado es el resultado de restar a la ingesta de nitrógeno las pérdidas urinarias y no urinarias. Con una medición del nitrógeno ureico en una orina de 24 horas, al que se le añade un factor por las pérdidas de nitrógeno no urinarias (generalmente 4 g/día) podemos estimar con un nivel razonable de seguridad las pérdidas de nitrógeno en el día⁷⁸. Es una herramienta de utilidad para valorar el estrés metabólico y para el seguimiento de la repleción nutricional.

La creatinina es el producto final del metabolismo de la creatina muscular. *El índice creatinina-altura* se calcula a partir de la medición de la excreción de creatinina en orina de 24 horas. El valor resultante se compara con los valores esperados según la altura y el sexo. La comparación entre la creatinina actual y la esperada permite determinar el grado de depleción proteica muscular. No obstante, factores como la edad avanzada, insuficiencia renal, rabdomiólisis, encamamiento, estados catabólicos y dietas ricas en proteínas animales pueden interferir con los resultados y restar validez al índice⁷⁸.

5. Parámetros inmunológicos: la desnutrición es capaz de alterar los mecanismos de defensa del huésped. Por ello, la valoración del estado

inmunitario puede ser un reflejo indirecto del estado nutricional. La capacidad de respuesta inmunitaria puede medirse con diversos parámetros, como las pruebas cutáneas de sensibilidad retardada, el recuento total de linfocitos o la capacidad de respuesta de los mismos. No obstante, estas pruebas tienen un uso limitado para la valoración nutricional debido a su baja sensibilidad y su afectación frecuente por factores no nutricionales (estados clínicos que causan anergia, uso de esteroides, etc.).

6. Pruebas funcionales: identifican la repercusión que tiene el estado nutricional sobre la capacidad funcional del individuo⁷⁸.

La actividad muscular está relacionada con la reserva energética de las células y se ha demostrado que la función esquelética muscular se afecta de forma precoz con la malnutrición antes de que ésta se manifieste clínicamente, sin interferencia con la sepsis, trauma, insuficiencia renal o administración de medicamentos⁷⁹.

Entre las pruebas que pueden medir la capacidad del músculo esquelético tenemos: capacidad para realizar ejercicio físico, la fuerza de la mano (dinamometría), la capacidad funcional respiratoria (espirometría), cambios en el ritmo cardiaco durante ejercicio intenso y la contracción del músculo adductor pollicis como respuesta a un estímulo eléctrico aplicado al nervio ulnar en la muñeca. La función muscular así medida puede ser un mejor indicador de complicaciones quirúrgicas que la pérdida de peso.

Por su aplicabilidad en la clínica, la dinamometría puede ser la mejor prueba funcional a nuestro alcance. Mide la fuerza de prensión de la mano con un dinamómetro e indica la fuerza de la musculatura esquelética. Es un test fácil y rápido de realizar, ya que sólo consiste en obtener la fuerza máxima de la mano no dominante en tres mediciones consecutivas (con un reposo entre mediciones de 10 segundos) y tomar el valor máximo obtenido. Este test tiene una buena reproducibilidad y ha mostrado su capacidad

Tabla VI. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE DIFERENTES HERRAMIENTAS DE VALORACIÓN NUTRICIONAL		
Método de valoración	Ventajas	Desventajas
VSG	Esencialmente Clínico Barato Buena sensibilidad y especificidad Capaz de predecir complicaciones y estancia	Subjetivo Requiere entrenamiento del entrevistador
MUST	Puntuación numérica (score) Barato Establece un plan de acción según la puntuación	Precisa calcular medidas antropométricas (IMC).
NRS-2002	Buena sensibilidad y especificidad Con puntuación numérica (score). Puntúa la severidad de la enfermedad	Precisa calcular medidas antropométricas (IMC).
Parámetros bioquímicos	Buenos marcadores de la respuesta inflamatoria Buenos predictores de morbimortalidad	Más caros No siempre disponibles Sujetos a interferencias de otros factores distintos de la nutrición
Parámetros antropométricos	Baratos Datos objetivos	Alto nivel de error en la medición. Las tablas de comparación son de población sana Afectación por el edema
Técnicas de medición de composición corporal	Más precisas	Caras Rara disponibilidad

Modificado de Waitzberg DL. Curr Opin Nutr Metab Care. 2003.

predictiva de complicaciones y estancia hospitalaria en pacientes quirúrgicos malnutridos^{80,81} y cirróticos⁸².

>> CONCLUSIÓN

Si tenemos en cuenta los datos de prevalencia de malnutrición en los hospitales, podríamos decir que ésta es la “enfermedad” más común con la que nos encontramos en nuestro quehacer diario. Su relación con una peor evolución en términos de morbimortalidad y coste ha sido bien documentada. Si la enfermedad y el estado nutricional son los dos determinantes principales de la evolución de los pacientes, parece que la decisión más sensata será la de tratar la enfermedad pero también nutrir adecuadamente a nuestros pacientes durante su hospitalización.

Por tanto, debe realizarse rutinariamente un cribado nutricional a todos los pacientes hospitali-

zados y una valoración completa a los que estén en riesgo, con el objeto de determinar qué tipo de tratamiento nutricional está indicado y reducir las complicaciones relacionadas con la desnutrición. A pesar de la intensa investigación de los últimos años, falta aún por determinar cuál es el método ideal de valoración y son necesarios nuevos métodos de diagnóstico nutricional a un nivel celular que nos permitan hacer un tratamiento más precoz.

Mientras tanto, es evidente que ya disponemos de una considerable batería de herramientas a nuestro alcance que, usadas conjuntamente o por separado, nos pueden permitir detectar el riesgo de malnutrición y reducir nuestra alarmante prevalencia hospitalaria. La afirmación de Butterworth “La malnutrición en los pueblos es signo de pobreza, la malnutrición en los hospitales es signo de ignorancia” es hoy más verdad que nunca. En nuestras manos está cambiar la situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Butterworth CE. The skeleton in the hospital closet. *Nutr Today*. 1974; 1: 4-8.
2. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001; 17: 575-580.
3. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-948.
4. Edington J, Boorman J, Durrant E, et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr*. 2000; 19: 191-5.
5. Martín Peña G, Luna Heredia E. Malnutrición hospitalaria. Iglesias Rosado C, Gomez Candela C. “Actualización en nutrición”. Ed. Sanitaria 2000, pág: 23-65. Madrid. 2004.
6. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Nutrition*. 2000; 16: 585-589.
7. Sullivan DH, Sun S, Walls RC Protein energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA*. 1999; 281: 2013-9.
8. Hall K, Whiting SJ, Comfort B. Low nutrient intake contributes to adverse clinical outcome in hospitalized elderly patients. *Nutr Rev*. 2000; 58: 214-7.
9. Correia MJ Waitzberg DL The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. 2003; 22: 235-240.
10. Braunschweig CL, Gomez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc*. 2000; 100: 1316-22.
11. Marsé P, Lobo G., Cervera M. Implicaciones económicas de la desnutrición hospitalaria. De Ulibarri JL. “El libro blanco de la desnutrición hospitalaria”. Ed Acción Médica, pág. 17-25. Madrid. 2004.
12. Resolución ResAP (2003)3 sobre Alimentación y Atención Nutricional en Hospitales. Consejo de Europa. <https://wcm.coe.int/rsi/CM/index.jsp>.
13. Windsor JA, Hill GL, Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg*. 1988; 207: 290-6.
14. Jeejeebhoy, KN Body function versus body structure in nutritional assessment. Mijan A. *Nutrición Clínica Bases y Fundamentos*. Ed Doyma, pág. 41-65. Madrid. 2000.
15. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (1 suppl): 15A-138SA.
16. Planas Vila M, Montejo, JC. Metodología aplicada en la valoración del estado de nutrición. De Ulibarri JL. *El libro blanco de la desnutrición clínica en España*. Ed. Acción Médica, pág.: 77-87. Madrid. 2004.

17. Merriam-Webster's Collegiate Dictionary.
18. Jones JM. The methodology of nutritional screening and assessment tools. *J Hum Nutr Diet.* 2002; 15: 59-71.
19. Kondrup J, Allison SP, Elia, M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening. 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4): 415-421.
20. Malnutrition Advisory Group (MAG). MAG-guidelines for Detection and Management of malnutrition. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. 2000, Redditch, UK.
21. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O et al. Nutritional Risk screening (NRS-2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003; 22: 321-336.
22. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as a part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996; 54: S59-65. http://www.mna-elderly.com/practice/forms/MNA_spanish.pdf.
23. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999; 15: 116-122.
24. Christensson L, Unosson M, Ek A-C. Evaluation of nutritional assessment technique in the elderly people newly admitted to municipal care. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 810-818.
25. Veterans Affaire TPN Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-32.
26. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11: 8-13.
27. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Subjective Global Assessment. Part I: a review of its validity after two decades of use. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39: 181-187.
28. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 481-593.
29. Perman MI, Crivelli AN, Khoury M. Nutrition Argentine Association of Enteral and Parenteral Nutrition. Nutritional prognosis in hospitalized patients. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 426S-427S.
30. Planas M, Audivert S, Perez-Portabella C et al. Nutritional status among adult patient admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr.* 2004, 23: 1016-1024.
31. Detsky AS, Smalley PS, Chang J. The rational clinical examination. Is this patient malnourished? Is this patient malnourished? *JAMA* 1994; 271: 54-58.
32. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. *Curr Op Clin Nutr Metab Care.* 2006, 9: 263-269.
33. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996, 12 (suppl): S15-S19.
34. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and easy of use of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) for adults. *Br J Nutr.* 2004; 92: 799-808.
35. Valero MA, Diez L, El Kadaoui N, Jiménez AE, Rodríguez H, León M. Are the tools recommended by ESPEN and ASPEN comparable for assessing the nutritional status? *Nutr Hosp.* 2005; 20(4): 259-267.
36. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: A population study. *Clinical Nutrition.* 2006, 25: 409-417.
37. DeUlibarri, JI, González Madroño A, de Villar NG et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005; 20: 38-45.
38. De Ulibarri JI, Fernández G, Mancha A. Proyecto para la prevención, detección precoz y control de la desnutrición (proyecto CONUT). De Ulibarri JI El libro blanco de la desnutrición clínica en España. *Acción Médica*, pág. 89-101. Madrid. 2004. www.senpe.com.
39. Nutrition screening Initiative. *Nutrition Interventions Manual for Professionals Caring for Older Americans.* Washington DC: Nutrition Screening Initiative (2626 Pennsylvania Avenue NW, suite 301, Washington, DC 200037, 1992.
40. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am. J. Surg.* 1980 Jan; 139(1): 160-7.
41. Claxton B. The prognostic inflammatory and nutritional index. *JPEN.* 1992; 16: 85-86.
42. Kruijenga HM, Seidell JC, de Vet HCW, Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Shueren, MAE. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: The short nutritional MNA.
43. Kruijenga HM, van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, van Bokhorst-de van der Shueren, MAE. Effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 1082-9.

44. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA*. 1999; 281: 2013-9.
45. Simons SF, Reubens D, Nutritional intake monitoring for nursing home residents: a comparison of staff documentation, direct observation and photography methods. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 209-213.
46. Kotler DP, Tierny AR, Wang J. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*. 1989, 50: 444-447.
47. Campbell SE, Avenell A, Walker AE. Assessment of nutritional status in hospitals inpatients. *QJM* 2002; 95: 83-87.
48. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the Brazilian nacional survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001; 17: 575-580.
49. Sorkin JD, Muller D, Andres R. Longitudinal change in height of men and women. Implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of aging. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 969-977.
50. Dewys WD, Begg C, Lavin P. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*. 1980, 69: 491-497.
51. Allison SP. The uses and limitations of nutritional support. *Clin Nutr*. 1992; 11: 319-30.
52. Allison SP. Cost-effectiveness of nutritional support in the elderly. *Proc Nutr Soc*. 1995; 54: 693-9.
53. Beck AM, Oyesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clin Nutr*. 1998, 17: 195-198.
54. Dey DK, Rothemberg, E Sundh V. Body mass index, weight change and mortality in the elderly. A 15 years longitudinal population study of 70 years olds. *Eur J Clin Nutr*. 2001, 55: 482-492.
55. Morgan DB, Hill DL, Burkinshaw L. The assessment of weight loss from a single measurement of body weight: the problems and limitations. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33: 2101-2105-.
56. Harris T, Cook EF, Garrison R. Body mass index and the mortality among non smoking older persons. The Framingham heart study. *JAMA*. 1988, 259: 1520-1524.
57. Flodin L, Svensson S, Cederholm T. Body mass index as a predictor of 1 year mortality in geriatrics patients. *Clin Nutr* 2000, 19: 121-125 Flodin L., Svensson S., Cederholm T. Body mass index as a predictor of 1 year mortality in geriatrics patients. *Clin Nutr*. 2000, 19: 121-125.
58. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. Measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974, 32: 77-97.
59. Uljaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr*. 2000, 83: 95-107.
60. Powell-Truck J, Hennessy EM. A comparison of mid arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2003; 22: 307-312.
61. Boulier A. Mesures antropometriques et physiologiques. Exploration de l'état nutritionnel. Cynober L. et Aussel C. Eds: Cachan: editions medicale Internationales. 1988; 51-74.
62. Richard C, Kyle UG, Bracco, D. Reference values of fat free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. *Nutrition*. 2000; 16: 245-254.
63. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN. Estimation of skeletal muscle by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000; 89: 465-471.
64. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004; 23(5): 1226-1243.
65. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004; 23: 1430-1453.
66. Lehnert ME, Clarke DD, Gibbons JG. Estimation of body water compartments in cirrhosis by multiple frequency bioelectrical impedance analysis. *Nutrition*. 2000; 17: 31-34.
67. Bracco D, Berger MM, Revely JP. Segmental bioelectrical impedance analysis to assess perioperative fluid changes. *Crit Care Med*. 2000; 28: 2390-2395.
68. Brugler L, Stankovic A, Bernstein L. The role of visceral protein markers in protein calorie malnutrition. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 1360-1369.
69. Lopez-Hellin J, Baena-Fustegueras JA, Schwartz-Riera S. Usefulness of short-lived proteins as nutritional indicators of surgical patients. *Clin Nutr*. 2002; 21: 119-125.
70. Covinsky KE, Covinsky MH, Palmer RM. Serum albumin concentration and clinical assessment of nutritional status in hospitalized older people. Different sides of different coins? *J Am Geriatric Soc*. 2002; 50: 631-637.
71. Kudsk KA, Tolley EA, Dewitt. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27: 1-9.

72. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1998; 26: 196-197.
73. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition and adequacy of nutrition support. *NCP*. 2005; 20 (3): 308-313.
74. Worthington P. Nutritional assessment and planning in clinical care. In Worthington P (ed). *Practical Aspects of nutritional Support: An advanced Practice Guide*. Philadelphia, PA: Saunders. 2004; pp. 159-180.
75. Fereard G, Gaudias J, Bourguignat A. C-reactive protein to transthyretin ratio for the elderly diagnosis and follow up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(12): 1334-1338.
76. Rudman D, Infattson DE, Nagraj HS. Prognostic significance of serum cholesterol in nursing home men. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12: 155-158.
77. Canturk NZ, Canturk Z, Okay E, Yirmibesoglu O, Eraldemir B. Risk of nosocomial infections and effects of total cholesterol, HDL-cholesterol in surgical patients. *Clin Nutr*. 2002; 21: 431-436.
78. Jeejeeboy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin*. 1998; 27: 347-369.
79. Brough W, Horne G, Blount A. Effects of nutrient intake, surgery, sepsis and long term administration of steroids on muscle function. *BMJ*. 1986; 293: 983-988.
80. Klidjian AM, Foster KJ, Kammerling RM, Cooper A, Karran SJ. Relation of anthropometrics and dynamometric variables to serious post-operative complications. *Br Med J*. 1980; 2: 899-901.
81. Hunt DR, Rowlands BJ, Johnston D. Hand grip strength- a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985; 9: 701-704.
82. Alvares-da-Silva, M, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005; 21: 113-117.
83. Waitzberg DL, Correia MITD. Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Curr opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6: 531-538
84. Guia NICE 2006. Nutrition support in adults: full guideline.

[r e v i s i ó n]

Desnutrición en el trasplante de órganos: causas, consecuencias y tratamiento

Alfonso Calañas-Continente y Carmen Gutiérrez Alcántara

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba.

Palabras clave

Estado nutricional, desnutrición, evaluación nutricional, tratamiento nutricional, nutrición enteral, nutrición parenteral, trasplante de células precursoras hematopoyéticas, trasplante hepático, trasplante pulmonar, trasplante cardíaco, trasplante renal, caquexia, obesidad

>> RESUMEN

La nutrición es una poderosa herramienta para la cicatrización y la recuperación de la salud. La desnutrición en el candidato a trasplante de órganos es muy frecuente en cualquier momento de su evolución y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad. Así, los enfermos que padecen desnutrición grave antes del trasplante desarrollan más complicaciones y tienen una supervivencia global postrasplante inferior.

Es por tanto esencial identificar y tratar las deficiencias nutricionales en esta población y establecer un adecuado tratamiento nutricional durante todas las fases del trasplante, si estuviera indicado. El principal objetivo del tratamiento nutricional en la fase inmediatamente posterior al trasplante es corregir los déficits nutricionales. Sin embargo, la prevención es el objetivo más importante del tratamiento nutricional a largo plazo. Diferentes complicaciones metabólicas como diabetes mellitus, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial son frecuentes en los enfermos trasplantados.

Esta revisión analiza la prevalencia y los factores etiológicos de la desnutrición en el trasplante de órganos, los métodos disponibles para la evaluación nutricional y las estrategias terapéuticas adecuadas, así como las

guías de manejo de los problemas nutricionales en enfermos candidatos a un trasplante o ya trasplantados.

>> ABSTRACT

Nutrition plays an essential role in the processes of healing and maintaining health. Malnutrition is almost universally present in patients waiting for an organ transplant and has been associated with increased morbidity and mortality. Furthermore, patients who are severely malnourished before transplant surgery have a higher rate of complications and a decreased overall survival rate after transplantation.

It is essential to identify and correct nutritional deficiencies in this population and provide an adequate nutritional support during all phases of transplantation. The main purpose of nutritional support in the

Correspondencia:

Dr. Alfonso Calañas-Continente. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Secretaría de Endocrinología. Edificio de Hospitalización. 2.ª planta, módulo C. Hospital Universitario «Reina Sofía». Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

immediate posttransplant phase is to correct nutritional deficiencies. However, prevention is the main target of chronic nutritional therapy after transplantation. Several metabolic complications such as diabetes mellitus, hypercholesterolemia, obesity, and hypertension are common in patients after transplant. This review addresses the prevalence and etiologic factors of malnutrition, methods used to assess nutritional status, and appropriate treatment strategies and management guidelines of nutritional disorders seen in patients undergoing transplantation.

El trasplante de órganos está indicado en individuos con fallo orgánico terminal descompensado no maligno. En enfermos seleccionados, los beneficios del trasplante deberían superar los riesgos de un tratamiento médico de por vida, los inherentes al procedimiento quirúrgico y los derivados de la inmunosupresión a largo plazo. En receptores de hígado, corazón y pulmón el trasplante aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida.

El tratamiento nutricional es un componente muy importante del manejo de un enfermo candidato a trasplante o ya trasplantado. Numerosas complicaciones que pueden afectar al estado nutricional directa o indirectamente pueden ocurrir una vez realizado el trasplante, como: rechazo, lesión por preservación, retraso en la funcionalidad del injerto, complicaciones quirúrgicas, hiperglucemia, hipertensión arterial, insuficiencia renal, alteraciones electrolíticas y otras.

>> OBJETIVOS NUTRICIONALES EN EL TRASPLANTADO

Desde un punto de vista práctico, podemos decir que hay tres fases principales en el trasplante de órganos: la fase de pretrasplante y las de postrasplante inmediata y tardía. Cada una de estas fases se caracteriza por sus propios objetivos nutricionales.

1. Fase de pretrasplante:

1.1. Mantener o mejorar el estado nutricional del enfermo. Los enfermos desnutridos tienden a una mayor tasa de morbilidad postoperatoria que los bien nutridos. Habría que intentar conseguir que el enfermo mantenga una ingesta nutricional suficiente para lograr un balance nitrogenado positivo, una masa muscular adecuada y una buena calidad de vida durante el tiempo variable de inclusión en la lista de espera.

1.2. Tratar adecuadamente desde el punto de vista nutricional las complicaciones causadas por el fallo del órgano.

1.3. Aunque suele estar a menudo fuera de control del equipo de trasplante, habría que proporcionar una terapia nutricional adecuada al donante.

Uno de los avances emblemáticos en el campo del trasplante, sobre todo hepático, es la capacidad de usar injertos parciales de un donante cadáver o de un donante vivo. Esta posibilidad podría resolver el problema mundial de la escasa disponibilidad de injertos hepáticos, y en un futuro esta terapia nutricional dirigida al donante será de notable importancia en el pronóstico de los receptores.

Estudios realizados en modelos experimentales animales han sugerido que el receptor se beneficia cuando se mejora la nutrición del donante. Este efecto posiblemente predomine en el trasplante hepático dado su protagonismo en el almacenamiento de glucógeno y de ATP. Se ha demostrado en estos modelos, que cuando el *pool* de ácidos biliares es alto, la regeneración hepática es completa y que en este mecanismo interviene un receptor nuclear biliar, el receptor farnesoide X^{1,2}.

La esteatosis hepática en el donante puede influir en la función del injerto y en las complicaciones postquirúrgicas inmediatas. La esteatosis moderada-grave es del 20% en donantes cadáver y aumenta con la edad (39% en mayores de 60 años). Sus efectos desfavorables son más acusados en receptores con peor estado de salud pretrasplante. Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), el 38% de los donantes cadáveres fueron mayores de 60 años en el 2004. Actualmente hay consenso clínico para excluir los órganos con esteatosis grave e incluir aque-

llos con leve moderada para ser usados en los receptores menos enfermos.

A medida que el grado de esteatosis del injerto empeora, hay mayor disfunción hepática, una tasa superior de insuficiencia renal grave necesitando hemofiltración/hemodiálisis y una mortalidad en los primeros 90 días superior³. En un artículo reciente⁴ la pérdida de peso a corto plazo ($5,9 \pm 2\%$) en 9 donantes vivos redujo el grado de esteatosis, permitiendo el trasplante con éxito.

2. Fase de postrasplante inmediato:

2.1. Establecer una adecuada ingesta nutricional para restablecer los depósitos agotados de nutrientes.

2.2. Aportar sustratos suficientes para que el organismo tenga capacidad de luchar frente a la infección y de poder cicatrizar las anastomosis y heridas quirúrgicas.

2.3. Aportar la energía suficiente para una adecuada rehabilitación física y la incorporación a sus actividades diarias de la vida.

3. Fase de postrasplante tardío:

3.1. Colaborar con el equipo para que el enfermo reciba los cuidados necesarios para garantizar su supervivencia y la del injerto.

3.2. Prevenir o tratar las complicaciones nutricionales y metabólicas que puedan surgir tras el trasplante (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y osteoporosis).

>> PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN

1. Candidatos a trasplante pulmonar

Las cuatro enfermedades más frecuentes por las que se indica el trasplante son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) –causa más frecuente de insuficiencia respiratoria crónica y que afecta a más del 1% de la población general–, la enfermedad pulmonar intersticial, la fibrosis quística (FQ) y la hipertensión pulmonar primaria^{5,6}. La FQ es la tercera causa de indicación en el adulto (después de la enfermedad pul-

monar intersticial) y la más frecuente en la población pediátrica.

La prevalencia de desnutrición entre los candidatos a trasplante pulmonar varía dependiendo de la enfermedad pulmonar de base y su gravedad, y oscila entre un 30% y un 50% de los casos⁵, especialmente en los diagnosticados de FQ⁶.

Una pérdida de peso clínicamente importante (del 5% del peso actual en 3 meses o del 10% en 6 meses) se detecta en el 25% al 40% de los enfermos con EPOC avanzada.

El agotamiento muscular, definido como un índice de masa libre de grasa menor a 16 kg/m^2 en hombres y menor a 15 kg/m^2 en mujeres, se detecta en el 25% a 35% de los enfermos^{7,8}. Incluso los obesos con esta patología pueden presentar desnutrición con pérdida de masa muscular.

Definiendo la desnutrición en la FQ del adulto como un peso para la talla inferior al percentil 85, su prevalencia es del 21%^{9,10}. Esto supone que un 22% de los adultos entre 18 y 30 años tienen un IMC inferior a 19 kg/m^2 ¹¹.

En un estudio de evaluación nutricional de adultos candidatos a trasplante pulmonar evaluados entre 1996 y 2001, la desnutrición resultó ser muy prevalente (el 60,9%; intervalo de confianza, posteriormente del 95%, 53,4% a 68,4%), especialmente en los diagnosticados de FQ, y el tipo de desnutrición más frecuente fue la calórica moderada (23,3%)⁶. El grupo de candidatos con enfermedad pulmonar intersticial tuvo mayores peso, índice de masa corporal y porcentaje de peso ideal. El sobrepeso y la obesidad son más prevalentes en candidatos con enfermedades restrictivas como la fibrosis pulmonar idiopática y la hipertensión pulmonar primaria¹², posiblemente por la limitada capacidad de ejercicio físico, el escaso consumo de O_2 y la rápida disponibilidad de alimentos.

2. Candidatos a trasplante cardíaco

La prevalencia de caquexia en enfermos con insuficiencia cardíaca crónica es del 16%, si se define como aquella pérdida de peso no intencionada superior al 7,5% en 6 o más meses^{13,14}, del 12% en enfermos del estudio SOLVD¹⁵ y en

torno al 14% cuando se usa un IMC inferior a 20 kg/m² en un análisis retrospectivo¹⁶. Se caracteriza por una atrofia muscular generalizada a nivel de las extremidades, con pérdida importante de tejido adiposo y relativo mantenimiento de la masa ósea^{17,18}. La caquexia es una respuesta multifactorial metabólica e inflamatoria que se asocia de manera independiente a mayor morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca¹⁹.

3. Candidatos a trasplante de células precursoras hematopoyéticas

Los enfermos hematológicos habitualmente están bien nutridos en el momento del trasplante²⁰. Utilizando la Valoración Subjetiva Global generada por el enfermo, el 27% de los sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas de sangre periférica tienen algún grado de desnutrición (un 23% moderada y un 4% con desnutrición grave). A pesar de que el 89% describe no tener problemas para comer antes del trasplante, el 30% de los enfermos comunica dos o más síntomas con repercusión nutricional²¹.

La incidencia de pérdida de peso en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica al año del alotrasplante de médula ósea es del 33% en la forma extensa y del 19% en la limitada²². Jacobsohn *et al.*²³, detectan un 43% de desnutrición (IMC inferior a 21,9 kg/m²) y un 14% de desnutrición grave (IMC inferior a 18,5 kg/m²) en estos enfermos.

4. Candidatos a trasplante hepático

La desnutrición calórico-proteica es muy prevalente en la cirrosis avanzada. En el hepatópatas crónico compensado es del 20%, en la cirrosis avanzada oscila del 65% al 90% de los casos y en los candidatos a trasplante hepático prácticamente del 100%²⁴⁻²⁸. Ciertos métodos antropométricos sofisticados han demostrado que se desarrolla en fases precoces de la enfermedad^{29,30}, que es más grave en los estadios más avanzados y que se relaciona con el grado de daño hepático más que con la etiología³¹. La enfermedad colostásica se asocia con más frecuencia a desnutrición de tipo calórico, mientras que los enfermos con hepatopatía no colostásica presentan sobre todo desnutrición proteica³². La hepatopatía en sí afecta a numerosas técnicas tradicionales usadas para evaluar el estado nutri-

cional, por lo que la desnutrición a menudo está infradiagnosticada en estos enfermos.

>> CAUSAS GENERALES Y ETIOPATOGENIA DE LA DESNUTRICIÓN

La patogenia de la desnutrición en los enfermos candidatos a trasplante de órganos incluye diferentes mecanismos, no bien conocidos, de los que los más importantes son una ingesta dietética insuficiente y la anorexia. En la Tabla I se relacionan los principales factores implicados.

1. Candidatos a trasplante pulmonar

La nutrición y la ventilación pulmonar están intrínsecamente relacionadas, ya que el O₂ es necesario para un óptimo intercambio energético.

La anorexia intensa y el descenso de la ingesta son de central importancia en la pérdida de peso que acompaña a la EPOC, sobre todo durante las reagudizaciones^{33,34}. Pueden estar desencadenadas por dificultades en la masticación y deglución secundarias a la mecánica respiratoria alterada, aunque la hipoxia en sí también puede contribuir a la pérdida de apetito a través de acciones neurohumorales de la leptina y por acción de las citocinas³⁵⁻³⁷. Un aumento específico del gasto energético relacionado con el ejercicio puede también desencadenar la pérdida de peso en la EPOC³⁸.

El agotamiento muscular secundario a una ingesta reducida, gasto energético aumentado y tratamiento con esteroides, afectan a la musculatura respiratoria, con la consiguiente debilidad que empeora aún más la insuficiencia pulmonar, dificulta la extubación o la retirada de los ventiladores mecánicos y altera el pronóstico del tratamiento durante las exacerbaciones^{39,40}.

La FQ puede afectar los sistemas respiratorio, digestivo, hepatobiliar y reproductor, así como a las glándulas sudoríparas. El estado nutricional de los enfermos con FQ empeora a menudo por diferentes factores como: malabsorción secundaria a insuficiencia pancreática (presente en el 85% a 90% de los enfermos⁴¹; pérdidas de sales biliares con moco intestinal espeso; reflujo gastroesofágico y esofagitis; aumento del gasto energético, sobreinfección pulmonar, pobre ingesta dietéti-

Tabla I. FACTORES IMPLICADOS EN LA DESNUTRICIÓN EN CANDIDATOS A TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Disminución de la ingesta oral
Anorexia (hipoxia, mecanismos neurohumorales, aumento de citocinas proinflamatorias) Saciedad precoz (compresión mecánica por ascitis masiva, oxigenoterapia, hiperleptinemia) Impalatabilidad por restricciones dietéticas (de sodio, proteínas, grasas y líquidos) Dificultades en la masticación y deglución por alteraciones de la mecánica respiratoria Tratamientos y exacerbaciones de la enfermedad de base (esteroides) Terapias acondicionadoras (quimioterapia y radioterapia) Alteración de la capacidad gustativa (déficit de magnesio, zinc, carotenos, vitamina A)
Aumento de la pérdida de nutrientes
Insuficiencia pancreática (FQ) Mala digestión Malabsorción (reducción pool de sales biliares, malabsorción de la grasa, sobrecrecimiento bacteriano por alteraciones de la motilidad intestinal, hipertensión portal, pérdida gastrointestinal de proteínas, fármacos) Mucositis oral y gastrointestinal tóxicas Altos débitos (ostomías)
Cambios del gasto energético y alteración de la oxidación de sustratos
Infección (predispone al hipermetabolismo) Ascitis (predispone al hipermetabolismo) Disminución de la oxidación de glucosa Aumento de la oxidación de grasa y proteínas Síntesis proteínica ineficaz
Complicaciones de la enfermedad
Ascitis a tensión Encefalopatía de bajo grado Astenia, fatigabilidad

ca, hepatopatía asociada, DM relacionada con la FQ; síndrome de obstrucción intestinal distal (forma de íleo distal subagudo) y obstrucción colónica proximal. La anorexia puede ser secundaria a la depresión y los problemas respiratorios avanzados de estos enfermos^{42,43}.

2. Candidatos a trasplante cardíaco

La insuficiencia cardíaca crónica produce una serie de cambios neurohormonales e inmunológicos en el enfermo, responsables del desequilibrio entre anabolismo y catabolismo¹⁴, con aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas, cortisol, aldosterona y renina⁴⁴, así como resistencia a esteroides y hormona de crecimiento^{45,46} junto con activación de citocinas^{47,48}. Esto genera un estado catabólico continuado⁴⁹. En los enfermos con clase funcional II y III (*New York Heart Association*), sin pérdida global de peso, la atrofia de masa muscular de miembros inferiores se observa en el 50% de los casos⁵⁰.

Los enfermos con caquexia cardíaca tienen un aumento del gasto energético en reposo, aunque debido a un descenso global de la actividad física, el gasto total se reduce en un 10% al 20% comparado con enfermos con insuficiencia cardíaca avanzada sin caquexia. La malabsorción de proteínas no juega un papel importante en la caquexia cardíaca⁵¹, aunque sí la de grasa⁵². La anorexia sólo juega un papel importante en el 10 al 20% de los casos de caquexia cardíaca¹⁴.

3. Candidatos a trasplante de células precursoras hematopoyéticas

Los enfermos que se someten a un alotrasplante de células hemopoyéticas están predispuestos a varios grados de desnutrición, tanto por su enfermedad de base como por los tratamientos que se precisan. Además, se enfrentan a una larga estancia hospitalaria y una terapia acondicionante intensiva, con mayor riesgo de padecer anorexia, complicaciones digestivas (vómitos,

mucositis oral, diarrea) y enteropatía pierde proteínas⁵³. Además, el desarrollo del síndrome inflamatorio, infecciones, enfermedad venooclusiva o de EICH, aumenta aún más las demandas catabólicas de estos enfermos. Todas estas alteraciones tienen profundas consecuencias nutricionales y la desnutrición grave se desarrolla rápidamente si el enfermo no recibe un tratamiento nutricional adecuado.

La utilización de nuevas fuentes de precursores hematopoyéticos para el trasplante, como la sangre periférica, permiten la utilización de regímenes mieloablativos con menor toxicidad, con una reconstitución hematológica más rápida que la conseguida con la fuente tradicional (que ha sido hasta hace muy poco exclusivamente la médula ósea) y un alta hospitalaria más precoz, sin aumento del riesgo de la EICH aguda. Todos estos factores contribuyen a un ambiente en el que la neutropenia, el riesgo de infección, la toxicidad global del trasplante de células precursoras hematopoyéticas y, por tanto, las consecuencias nutricionales de éste se van reduciendo⁴³.

4. Candidatos a trasplante hepático

Los hepatópatas crónicos desarrollan un estado catabólico más rápidamente que los no cirróticos, hecho que los predispone a una menor supervivencia.

El hipermetabolismo puede contribuir a la desnutrición asociada con la enfermedad hepática y permite identificar a un subgrupo de enfermos de alto riesgo⁵⁴. La causa exacta del hipermetabolismo en estos enfermos se desconoce. Hay ciertos factores predisponentes como son la infección y la ascitis o bien puede ser una manifestación extrahepática de la hepatopatía. En enfermos cirróticos y en candidatos a trasplante hepático, el hipermetabolismo es un factor pronóstico independiente del MELD* o de la tabulación Child y se ha asociado con⁵⁵:

- Mayor mortalidad y necesidad de trasplante (68% frente a 51% en los no hipermetabólicos, $p = 0,046$). Incluso niveles de gasto en reposo en límites altos de la normalidad se asocian

con una peor supervivencia antes del trasplante.

- Mayor puntuación MELD, aumento del peso y de la hidratación.
- Menor supervivencia sin trasplante a los 5 años (29% frente a 45% en los no hipermetabólicos).

También se ha demostrado que el hipermetabolismo va unido a una reducción del gasto energético relacionado con la actividad física, y que el tratamiento de la hipertensión portal mediante un procedimiento de derivación como es la creación de un *shunt* porto-sistémico intrahepático transyugular (TIPS: *Transjugular intrahepatic PortoSystemic Shunt*) lo reduce.

El hígado juega un papel central en el metabolismo energético. Los enfermos con cirrosis carecen de depósitos adecuados de glucógeno debido a la atrofia hepática y desarrollan un catabolismo grave tras el ayuno. Owen *et al.*⁵⁶, demostraron que tras un ayuno nocturno los enfermos con cirrosis tienen un marcado descenso de la oxidación de glucosa con aumento del catabolismo de la grasa y proteínas. Esta modificación del patrón de oxidación de macronutrientes es similar al que se produce en sujetos sanos tras 2 ó 3 días de ayuno. Para evitar este fenómeno nocturno, se ha estudiado⁵⁷⁻⁶⁰ y recomendado el consumo de suplementos calóricos antes de ir a dormir⁶¹.

Inicialmente se utilizaron suplementos ricos en hidratos de carbono (H de C). Chang *et al.*⁵⁷, demostraron que un suplemento rico en H de C consumido antes de dormir puede acortar el ayuno nocturno disminuyendo eficazmente la oxidación grasa y proteica en el cirrótico, mejorar el balance nitrogenado⁶⁰. Además, este suplemento corrige el aumento del metabolismo proteico y disminuye los cuerpos cetónicos⁶². Así, la suplementación nocturna puede prevenir la progresión de la desnutrición a expensas de la grasa y proteína corporales. Sin embargo, todos estos efectos se han observado durante periodos de estudio a corto plazo.

Algunos estudios recientes han indicado que un suplemento nocturno con aminoácidos ramifica-

*MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*): utiliza una tabulación basada en la colemia, creatina sérica y en la INR. Se usa para la asignación de los donantes a los enfermos en lista de espera de trasplante hepático, predice la mortalidad a los 3 meses de enfermos con hepatopatía crónica en lista de espera y la supervivencia tras el trasplante.

dos (AAR) puede mejorar esta oxidación abeyante de sustratos que ocurre en cirróticos al inicio de la mañana^{63,64}.

Es posible que los AAR consumidos durante el día sean oxidados para la generación de energía y usados principalmente como fuente calórica⁶⁵, mientras que los administrados a la hora de dormir puedan usarse preferentemente para la síntesis proteica, estimulando la síntesis hepática de albúmina⁶⁶.

Los factores de riesgo nutricionales para desarrollar complicaciones postquirúrgicas tras la cirugía hepatobiliar se establecieron hace 20 años y son una pérdida de peso por encima del 14% de la masa muscular ajustada 6 meses antes, una albuminemia inferior a 3 g/dl, un hematocrito inferior a 30% y un potasio corporal total < 85%^{67,68}.

>> DIFICULTAD DE LA VALORACIÓN NUTRICIONAL

La interpretación de los parámetros que habitualmente se usan para valorar y seguir el estado nutricional en estos enfermos se dificulta por las alteraciones derivadas del proceso inflamatorio concomitante a la enfermedad de base.

Algunos parámetros más objetivos, como el peso, las medidas antropométricas y la cuantificación de proteínas viscerales, pueden resultar menos sensibles para detectar el grado de desnutrición en estos grupos de enfermos, ya que se ven afectados por el desequilibrio hídrico, la insuficiencia de los órganos asociados con la enfermedad de base y el estrés de la agresión quirúrgica que supone el trasplante. Y métodos más precisos, como el balance nitrogenado, la impedanciometría bioeléctrica, la absorciometría dual de rayos X (DEXA) y la calorimetría, son más laboriosos, quizá poco prácticos en estos enfermos y requieren exploradores experimentados.

Además, la heterogeneidad de los métodos que evalúan el estado nutricional y la ausencia de una prueba estandarizada para la valoración nutricional complican aún más el diagnóstico en esta población. Por tanto, se recomienda la realización de diferentes medidas objetivas y subjetivas para mejorar la seguridad de la valoración nutricional de esos enfermos, sin dejar de tener

presente la importancia de una historia clínica y exploración física detalladas.

La evaluación nutricional del candidato a trasplante hepático es muy imprecisa y aunque los métodos más sencillos (antropometría y proteínas plasmáticas) son discutibles, son los más usados habitualmente³¹. Recientemente, se están empleando técnicas nuevas en combinación para producir una medida más precisa de los compartimentos corporales³⁰. La evaluación de la actividad muscular se considera un buen índice nutricional, y la medida de la fuerza con dinamómetro en el brazo no dominante es un método simple, barato y eficaz para diagnosticar la desnutrición mixta o al menos el riesgo nutricional en esta población, porque permite identificar a los enfermos que con mayor probabilidad van a desarrollar complicaciones. Es un marcador sensible del estado nutricional que refleja lo que ocurre en grupos musculares nobles, incluso en fases precoces de desnutrición y, posiblemente, no esté directamente influido por la hepatopatía^{30,70}. La dinamometría determina mejor un peor pronóstico clínico en enfermos con cirrosis compensada que el Índice Pronóstico Nutricional o la Valoración Subjetiva Global, detectando una prevalencia superior de complicaciones como ascitis refractaria, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal⁷¹. Un menor valor de la dinamometría preoperatoria en candidatos a trasplante hepático se relaciona con estancias más prolongadas en la UCI y un aumento de la probabilidad de infecciones tras el trasplante³⁰.

>> CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN TRAS EL TRASPLANTE

En general, la desnutrición pretrasplante aumenta la morbimortalidad posterior. La mortalidad no relacionada con la recidiva de la enfermedad de base es superior en los desnutridos candidatos a trasplante hepático, pulmonar, cardíaco, renal y en los de células precursoras hematopoyéticas. También se ha demostrado en estos candidatos un peor pronóstico asociado con la obesidad^{20,21}.

1. Trasplante pulmonar

La pérdida de peso, un IMC bajo y una menor masa muscular predicen de manera independiente una menor supervivencia en los candida-

tos a trasplante de pulmón, especialmente en la EPOC⁷²⁻⁷⁴. Esto puede explicarse por los efectos perjudiciales de estos factores sobre la resistencia y fuerza de la musculatura respiratoria, la capacidad para el ejercicio, los mecanismos inmunitarios pulmonares y el estado de salud, en general. Todos estos factores se traducen en mayor mortalidad, hipoxia, estancia en la UCI, tiempo de ventilación asistida y en un aumento de la frecuencia y gravedad de las reagudizaciones pulmonares.

La prevalencia e importancia pronóstica del cambio ponderal en sujetos no seleccionados con EPOC se ha analizado por Prescott *et al*⁷⁵. Estos autores demostraron que la pérdida de peso se asoció con una mayor mortalidad en personas con o sin EPOC (tasa de riesgo relativo para pérdida de peso mayor de 3 unidades de IMC 1,71 (IC95% 1,32 a 2,23) y 1,63 (IC95% 1,38 a 1,92), respectivamente).

Las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud son también predictores independientes de mortalidad en la EPOC⁷⁶. Varios de estos factores se han integrado en el recientemente propuesto índice BODE (de 0 a 10) que incluye el IMC, el grado de obstrucción al flujo aéreo (medido mediante FEV1), el grado de disnea (según la escala del *Medical Research Council*) y la capacidad de ejercicio (evaluada mediante la distancia recorrida en 6 minutos). Este índice aumenta a medida que el IMC, FEV1 y la distancia recorrida disminuyen y la escala de disnea aumenta⁷⁷. Un BODE de 7 a 10 se asoció con una supervivencia media de 3 años, menor de la que cabría esperar tras el trasplante.

En la FQ la supervivencia está estrechamente ligada al estado nutricional^{42,78} y un estado nutricional deficiente se ha asociado con función pulmonar, calidad y esperanza de vida reducidas. De hecho, hay controversia de si el deterioro de la función pulmonar precede o sigue al deterioro del estado nutricional.

En 2005 se estableció que existían pruebas sólidas que confirmaban la asociación del peso para la edad, del peso para la altura y de la altura para la edad normales con una mejor función pulmonar y mayor supervivencia en adultos y niños con FQ. Una recomendación es mantener un peso y talla normales en niños y un peso para altura normal en adultos debido a estas asociaciones.

Estudios más recientes⁷⁹⁻⁸³ que incluyen diferentes variables antropométricas, clínicas, fisiológicas y de laboratorio, no identifican una combinación consistente de factores predictores de la supervivencia en estos candidatos a trasplante de pulmón.

La obesidad es un factor de riesgo para diferentes comorbilidades que pueden comprometer la supervivencia del trasplantado pulmonar. Varios estudios han demostrado hasta un incremento de tres veces en la mortalidad postrasplante en receptores obesos^{84,85}, con aumento del riesgo relativo de mortalidad⁸⁶ y de la mortalidad a los 30 días del trasplante⁸⁷ cuando el IMC es superior a 25 kg/m².

Los candidatos con un IMC mayor a 25 kg/m² presentan también una mayor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁸⁷, posiblemente por el aumento del trabajo respiratorio, el descenso de la fuerza inspiratoria y de la eficacia ventilatoria y por modificaciones de la relación anatómica entre los pulmones, la pared torácica y el diafragma. Además, aunque la prevalencia de infecciones estadísticamente no es diferente entre obesos y no obesos, hay una tendencia a mayor proporción de infecciones con desenlace fatal en el grupo de obesos, puesto que son incapaces de compensar la situación, con los consiguientes hipercapnia, hipoventilación alveolar y aumento de la morbimortalidad cardiopulmonar.

La obesidad grave (IMC superior a 30 kg/m²) es una contraindicación relativa para el trasplante pulmonar⁸⁸.

No disponemos de estudios específicos que analicen la relación entre el IMC y la disfunción primaria del injerto pulmonar^{84,89}.

2. Trasplante cardíaco

La caquexia cardíaca predice un peor pronóstico, y se estima que el 50% de los enfermos con insuficiencia cardíaca terminal tienen pérdida de peso^{15,90}. Estar por debajo del 80% o por encima del 140% del peso ideal antes del trasplante cardíaco aumenta el riesgo de mortalidad postrasplante⁹¹. La ganancia de peso se asocia de manera independiente con una supervivencia significativamente superior y con menores tasas

de hospitalización en enfermos con insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional II-IV) tratados con uno o dos beta-bloqueantes durante 5 años de seguimiento (Anker SD, comunicación personal).

En el periodo postrasplante, la pérdida de peso 3 meses después se asoció con una mayor mortalidad a lo largo de 4 años de seguimiento, independientemente del estado nutricional pretrasplante⁹².

Los enfermos caquéticos ganan peso significativa y continuamente tras el trasplante cardíaco, siendo mayor en los candidatos desnutridos. Habitualmente, el IMC se normaliza en los primeros 2 años del trasplante.

La prevalencia de obesidad postrasplante aumenta a lo largo de la evolución del trasplante (de 17% a 38%; $p < 0,0001$). Se ha demostrado que los factores de riesgo más importantes para que el IMC al año del trasplante aumente (que explicaría el 56% de la varianza) son el IMC en el momento del trasplante, una edad inferior, ser de raza negra y la etiología no isquémica de la insuficiencia cardíaca. Los enfermos con desnutrición u obesidad al año del trasplante tienen mayor riesgo de rechazo que los enfermos con normo o sobrepeso ($p = 0,009$)⁹³.

3. Trasplante de células precursoras hematopoyéticas

Una menor masa muscular en estos candidatos se ha asociado con un peor pronóstico y un aumento de la estancia hospitalaria y/o en la UCI.

La desnutrición pretrasplante puede prolongar la estancia hospitalaria⁹⁴ y aumentar el riesgo de muerte en el período postrasplante inmediato⁹⁵.

Una ingesta oral insuficiente tras el trasplante puede asociarse con aumento del riesgo de desarrollar EICH aguda grave (grados III-IV). Mattsson *et al.*⁹⁴, demostraron que más de 9 días sin ingerir por vía oral se asoció con EICH aguda grave (OR 7,66 IC95%: 1,44 a 40,7; $p = 0,016$) en 231 enfermos que recibieron un alotrasplante. Los autores demostraron una correlación entre los días de ayuno hasta el diagnóstico de la EICH y la incidencia de esta complicación, de

forma que tras 1 a 4 días sin comer fue del 6%; tras 5 a 9 días del 17% y cuando el ayuno fue superior a 9 días del 38%.

Los enfermos con EICH aguda de grados III-IV recibieron más nutrición parenteral que los de grado 0-II (20 frente a 10 días; $p = 0,016$, respectivamente).

Es posible que la nutrición tras el alotrasplante pueda influir sobre la permeabilidad intestinal, la producción de citocinas y el ambiente local del tubo digestivo, factores todos que influyen en el desarrollo de la EICH.

4. Trasplante hepático

La desnutrición en la cirrosis avanzada se asocia con aumento de la morbimortalidad, mayor tasa de encefalopatía hepática, de infección, sangrado por varices y el doble de probabilidad de desarrollar ascitis refractaria. Las consecuencias de la desnutrición sobre la supervivencia del cirrótico se han demostrado en numerosos estudios, y además la desnutrición es un predictor independiente de mortalidad en enfermos con cirrosis hepática avanzada^{96,97}.

El estado nutricional puede tener implicaciones pronósticas en los candidatos a trasplante hepático. A pesar de que diversos estudios han encontrado una correlación negativa entre la desnutrición preoperatoria y la supervivencia postrasplante, no en todos se ha demostrado tal correlación^{69,98}.

En varios estudios descriptivos se han relacionado la desnutrición preoperatoria del cirrótico con el pronóstico postrasplante. Así, se ha demostrado que:

- La depleción de la masa celular corporal por debajo del 35% antes del trasplante triplica las tasas de mortalidad postrasplante.
- La disminución de la masa muscular se relaciona con un aumento de la morbimortalidad perioperatoria⁹⁹⁻¹⁰² y del coste (en un 40%)¹⁰³.
- La desnutrición previa al trasplante se asocia con una tasa superior de complicaciones postoperatorias, incluyendo infección y sangrado por varices. Los desnutridos más graves requieren más transfusiones de hemoderivados intraoperatoriamente, precisan un mayor tiempo de ventilación asistida, tienen una

estancia hospitalaria superior y una incidencia de fallo del injerto más elevada^{25,68,69,104-106}.

Por tanto, la desnutrición es un factor de mal pronóstico en enfermos sometidos a trasplante hepático. En un análisis retrospectivo de 200 enfermos trasplantados, determinaron que los mejores factores de riesgo predictores de mortalidad fueron: estadiaje C de Child, insuficiencia renal pretrasplante, desnutrición (OR 2,9) y cirugía técnicamente compleja (OR 4,9)¹⁰².

El impacto de la obesidad sobre la supervivencia a corto y largo plazo, del trasplantado hepático ha sido muy estudiado aunque no hay datos definitivos por el momento. Sawyer *et al.*¹⁰⁷, demostraron que el trasplante hepático en obesos con IMC de 30 a 34 kg/m² tiene un pronóstico básicamente indistinguible del de los no obesos. Sin embargo, los obesos graves (IMC superior a 35 kg/m²), tienen una necesidad intraoperatoria de hemoderivados significativamente superior (16,2 ± 3,5 unidades *vs* 9,1 ± 0,8 en no obesos, *p* = 0,0004; 0,14 ± 0,03 U/kg *vs* 0,13 ± 0,01; NS) y una evolución temprana más desfavorable, con tasas superiores de infección (20 *vs* 4%, *p* = 0,0001) y de mortalidad atribuida a fallo multiorgánico (15 *vs* 2%, *p* = 0,0001), pero con una aceptable supervivencia del injerto a largo plazo y del paciente a medio-largo plazo.

Nair *et al.*¹⁰⁸, demostraron que la obesidad mórbida se asoció con una menor supervivencia posttrasplante a los 30 días, al año y a los 2 años. La supervivencia a los 5 años se redujo en enfermos con obesidad grave y mórbida (IMC > 35).

Hay que tener en cuenta que la obesidad es un factor de riesgo para la progresión de la fibrosis en hepatopatías crónicas como la hepatitis por virus C (principal causa de trasplante hepático en nuestro medio) y en la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

5. Trasplante renal

En los candidatos a trasplante renal se ha demostrado que los valores extremos de IMC (inferior a 18 kg/m² y mayor de 36 kg/m²) están asociados con una peor supervivencia. El IMC elevado se correlacionó con retraso en la función del injerto y peor supervivencia de éste independientemente de la supervivencia del enfermo¹⁰⁹.

La obesidad posttrasplante renal es un factor de riesgo cardiovascular muy importante. En el Registro Catalán de Trasplante Renal hasta 2003, el 38% tienen sobrepeso (IMC mayor de 25 kg/m²) y el 16% obesidad (IMC superior a 30 kg/m²). Un total de 26% de los trasplantados sin antecedentes de sobrecarga ponderal antes del trasplante, desarrollan posteriormente sobrepeso y un 6% obesidad. Los factores más importantes implicados en el desarrollo de obesidad posttrasplante en este estudio fueron: el sexo femenino, la edad mayor de 45 años; la hipertensión arterial, el tiempo trasplantado, antecedentes de miocardiopatía y sobre todo la presencia de sobrepeso u obesidad previos al trasplante¹¹⁰.

>> TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El tratamiento nutricional debe individualizarse porque cada enfermo y cada situación son únicos. El tipo de tratamiento puede ir desde simples modificaciones dietéticas y/o suplementos nutricionales orales hasta lo más especializado en forma de nutrición enteral total (NE) o parenteral total (NP), cuando el enfermo es incapaz de mantener sus necesidades nutricionales por sí mismo.

La alimentación oral es la opción de elección para los enfermos sometidos a un trasplante de órgano. Sin embargo, diferentes tratamientos nutricionales artificiales se necesitan a veces como transición hacia la alimentación oral o durante las complicaciones si la alimentación oral es insuficiente.

Las indicaciones para una NP en los enfermos trasplantados incluyen el sangrado digestivo activo y prolongado, el íleo persistente y la fístula intestinal de alto débito. Además, se suele emplear durante los periodos de rechazo significativo del órgano o durante la infección en el trasplante intestinal.

La intervención nutricional debe restablecer la inmunidad, favorecer el anabolismo y atenuar la respuesta catabólica a la agresión quirúrgica¹¹¹. Durante el período de pretrasplante, se debe seguir las guías clínicas para la enfermedad específica por la que se ha establecido la indicación del trasplante. Inmediatamente después, el objetivo del tratamiento nutricional es favorecer la cicatrización, prevenir o luchar contra la infección y garantizar la rehabilitación. Una vez supe-

rados esos períodos, el objetivo nutricional es la prevención de enfermedades crónicas endocrinas metabólicas como obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial y osteoporosis.

Las razones específicas por las que indicar una nutrición enteral precoz o una parenteral en el candidato a trasplante de algunos órganos o en el periodo postrasplante inmediato las desarrollamos a continuación.

1. Abordaje nutricional en el candidato pulmonar

1.1. Con EPOC

La utilización de suplementos orales o de nutrición por sonda en la EPOC puede ser útil siempre que forme parte de un programa integral de rehabilitación pulmonar y tenga la finalidad de alcanzar los requerimientos aumentados de energía o aportar otras terapias específicas como por ejemplo, la suplementación proteica durante el tratamiento con esteroides o la administración de factores de crecimiento. Todos los estudios que han investigado el tratamiento nutricional como parte integrada de una rehabilitación pulmonar supervisada, han demostrado efectos positivos sobre la ganancia de peso¹¹²⁻¹¹⁵.

Mientras que en varios estudios se ha demostrado que se puede conseguir una ganancia de peso mediante el uso de suplementos calóricos, tanto en el ámbito clínico controlado como en el medio ambulatorio, una revisión Cochrane¹¹⁶ reciente sobre suplementación calórica en enfermos con EPOC estable no demuestra beneficios nutricionales de este tipo de intervención. Hay que decir que, en algunos de los estudios incluidos en el metaanálisis, la toma de los suplementos prescritos sustituyó el consumo de la alimentación habitual, por lo que la intervención no produjo ni aumento de la ingesta energética ni ganancia de peso. En aquellos estudios en los que se consiguió aumentar el aporte calórico hubo una mejoría funcional.

No disponemos de estudios controlados acerca de los efectos del tratamiento nutricional a largo plazo sobre la progresión o el pronóstico de la EPOC avanzada. Los efectos adversos de la depleción de la masa muscular sobre la mortalidad, incluso en enfermos con peso estable, indi-

can que este compartimento corporal es una diana terapéutica importante en estos enfermos. Por lo tanto, el tratamiento nutricional no sólo se debe usar para mantener un peso estable, sino que debería contribuir a inducir anabolismo muscular aisladamente o en combinación con ejercicio y/o una intervención farmacológica dirigida¹¹⁷.

Se ha sugerido que las fórmulas estándar, habitualmente ricas en H de C (50% a 60% de las calorías totales), provocarían una mayor demanda ventilatoria debido a un cociente respiratorio superior. Diferentes estudios aleatorizados y controlados han comparado los efectos agudos del consumo de fórmulas con alto y bajo contenido de H de C (50% a 100% del aporte calórico total frente a 30%, respectivamente) sobre el metabolismo energético postprandial inmediato en reposo y tras ejercicio en enfermos con EPOC clínicamente estables¹¹⁸⁻¹²¹. Las fórmulas con alto contenido en H de C mostraron más frecuentemente efectos adversos, pero sólo en aquellos estudios en los que se usaron aportes calóricos que sobrepasaban el contenido calórico de una comida normal, aportes que son difíciles de incorporar en el patrón alimentario habitual de consumo sin alterar la ingesta espontánea.

Por otro lado, un suplemento rico en grasa frente a otro estándar, puede enlentecer el tiempo de vaciamiento gástrico¹²² y aumentar la disnea postprandial¹¹⁸.

Un estudio más reciente ha demostrado los beneficios sobre la ganancia de peso derivados de la toma de un suplemento rico en H de C y proteínas¹²³.

En enfermos con EPOC clínicamente estable, la eficacia de los suplementos nutricionales se consigue más que modificando la composición de macronutrientes, administrando el suplemento en pequeñas y frecuentes tomas para evitar complicaciones (disnea postprandial y saciedad) y mejorar la adherencia al preparado.

1.2. Con fibrosis quística

El Consenso Europeo de Nutrición recomienda que se comience con NE cuando el peso para la altura es inferior al percentil 85 en niños o el IMC

inferior a 18,5 kg/m² en adultos, una vez intentada la mejoría con suplementos orales⁹.

Similares son las recomendaciones emitidas por la Conferencia de Consenso Americana para el cuidado del adulto con FQ, que define la desnutrición en adultos si el IMC es inferior a 19 kg/m² o cuando el peso es menor del 75% del ideal¹¹. Estas guías establecen:

- Que una mayor ingesta calórica produce una mejoría de la ganancia de peso. Ingestas por encima del 110% al 200% de los requerimientos normales se requieren para ganar peso.
- Que deben usarse suplementos orales o nutrición por sonda en niños con deficiencia de crecimiento y en adultos con desnutrición, para conseguir una ganancia ponderal.

En adultos, el objetivo de IMC es superior a 18,5 kg/m² o conseguir más del 90% del peso ideal. Por esto el tratamiento nutricional continúa siendo una consideración recurrente para mejorar la calidad de vida, aumentar la función pulmonar y la supervivencia.

La NE aumenta la ingesta calórica en los candidatos a trasplante pulmonar con FQ en casi todos los estudios y está suficientemente documentada la ganancia de peso y de talla con este tratamiento nutricional¹²⁴⁻¹²⁸. Pero la evidencia es mixta con respecto a los efectos sobre la función pulmonar y la supervivencia. Un metaanálisis de 18 estudios de intervención¹²⁹ analizó los efectos de diferentes tratamientos nutricionales sobre la ganancia de peso y la ingesta calórica en la FQ (modificación conductual, suplementos orales, enteral por sonda y parenteral) sin obtener diferencias entre ellos.

Cuando se indica la NE por sonda, lo más habitual es la pauta de nutrición nocturna a través de sondas de gastrostomía. Este tipo de nutrición permite suplementar la ingesta dietética durante el día más que sustituir comidas principales. La elección de la fórmula enteral debe ser individualizada evaluando la absorción en aquellos con insuficiencia pancreática y la glucemia por aumento del riesgo de DM relacionada con la FQ.

Las fórmulas poliméricas de alta densidad calórica son una buena elección, pero no disponemos

de datos que demuestren una mejoría del pronóstico con ellas. No hay diferencias sustanciales en cuanto a la absorción de una fórmula semielemental sin sustitución enzimática o de una polimérica con sustitución de enzimas pancreáticas¹³⁰. Esto corrobora el concepto de que una fórmula semielemental se absorbe adecuadamente sin necesidad de sustitución enzimática¹³¹. La absorción de grasa total y triglicéridos de cadena media no se compromete cuando la nutrición se hace continuamente a lo largo de la noche durante 9 horas. Como la sustitución enzimática se administra oralmente al inicio de la enteral y es activa durante menos de una hora, es posible que no sea necesario este tratamiento para una absorción eficaz de las fórmulas enterales. La administración relativamente lenta de las fórmulas (media de 155 ± 19 ml/h) permite una adecuada absorción en casos de insuficiencia pancreática.

Es una recomendación segura, por tanto, usar fórmulas elementales sin sustitución enzimática y con una velocidad de infusión lenta. Las poliméricas deberían usarse con sustitución equivalente a la dosis empleada en una comida y administrada al inicio de la infusión, con control estrecho de síntomas de intolerancia digestiva. Se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos –docosahexaenoico (DHA), eicosapentaenoico (EPA) y gammalinolénico (GLA)– como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ¹⁹⁹.

Las complicaciones potenciales de la NE por sonda en la FQ incluyen:

- Hiperglucemia debido al riesgo de DM relacionada con la enfermedad o secundaria a la corticoterapia.
- Reflujo, esteatorrea, distensión abdominal (por la insuficiencia pancreática).
- Aumento del riesgo de infección respiratoria, si existe un reflujo grave.
- Riesgo de desaturación tras la realización de la gastrostomía en aquellos con una función pulmonar gravemente comprometida.
- Se han comunicado casos aislados de reflujo, distensión, irritación local del estoma, sudoración nocturna y estreñimiento. Sin embargo, es bien tolerada en general, incluso en los que padecen insuficiencia pancreática exocrina.

2. Abordaje nutricional en el trasplante de precursores hematopoyéticos

Mientras que la ingesta sólo queda limitada durante un corto espacio de tiempo después de un autotrasplante, por lo que no se suele necesitar tratamiento nutricional, en el alotrasplante pueden producirse complicaciones generales que se asocian con una afectación nutricional más grave e intensa.

Estos enfermos reciben habitualmente NP tras la infusión de células hemopoyéticas, ya que la NE no la suelen tolerar bien¹³²⁻¹³⁴.

Tanto la NE como la NP parecen ser eficaces en el manejo de este tipo de trasplante, aunque no haya consenso acerca del tratamiento nutricional óptimo en estos enfermos.

2.1. Nutrición enteral (NE)

No existe una indicación para la NE de rutina en el trasplante de precursores hematopoyéticos, ya que por el momento no disponemos de resultados sobre el efecto de esta modalidad terapéutica sobre la respuesta tumoral, los efectos secundarios asociados al tratamiento, la supervivencia del injerto, la EICH o la supervivencia global.

La NE reduce la mortalidad precoz relacionada con la infección de manera segura, eficaz y coste efectiva en receptores de un alotrasplante. También desarrollan menos EICH grave (grados III/IV) (18% vs 35%; $p = 0,011$) a pesar de tener más edad y más proporción de serología positiva a citomegalovirus que los grupos aleatorizados a parenteral o a dieta aisladas⁵³.

En un estudio reciente, los enfermos tratados domiciliarmente mostraron mejores ingestas orales y menos días de NP que los que recibieron tratamiento hospitalizados. Además, tuvieron una menor incidencia de EICH grave o moderada. La ingesta oral antes del diagnóstico fue el factor más significativamente asociado con el desarrollo de la enfermedad¹³⁵.

Dos pequeños estudios en adultos analizan la NE en trasplantados de precursores hematopoyéticos, aunque no diferencian participantes que reciben un auto o un alotrasplante. Szeluga *et al.*¹³⁶ realizaron un estudio aleatorizado, prospectivo y controlado comparando un programa

individualizado de NE (consejo nutricional, suplementos hiperproteicos y/o nutrición por sonda) en 57 enfermos. La enteral fue más coste eficaz, aunque sin diferencias en cuanto a pronóstico entre ambos regímenes. Roberts *et al.*¹³⁷, comunicaron de manera retrospectiva resultados de 16 enfermos con NE a través de una ostomía. De modo similar, en enfermos pediátricos que recibieron un trasplante de médula ósea, se demostró que la NE por sonda era posible e igualmente eficaz a la NP, pero muy pocos pudieron ser alimentados únicamente mediante la enteral¹³⁸.

2.1.a. Limitaciones de la NE

Si se indica la colocación de una sonda nasogástrica debe ser considerado el aumento del riesgo de hemorragia e infecciones en estos enfermos inmunocomprometidos y trombocitopénicos¹³⁹.

Otra de las limitaciones de la NE es el vómito, posiblemente relacionado con la toxicidad del tratamiento acondicionante y/o gastroparesia tras la infusión del tejido¹⁴⁰. Para mejorarla se recomienda demorar la inserción de la sonda al final del acondicionamiento en la primera semana tras el trasplante y aumentar gradualmente el volumen de fórmula enteral infundida. La colocación de la sonda antes de que se inicie la mucositis es bien tolerada, incluso en casos de EICH grave⁵³.

2.2. Nutrición parenteral (NP)

La NP ha sido siempre el tratamiento de elección en estos enfermos, si bien:

2.2.a. Continúa asociada con una importante morbilidad. Sus complicaciones incluyen: infección (alta incidencia de sepsis por catéter en enfermos con NP frente a los que no la recibieron¹³², disfunción de los accesos venosos, trombosis venosa, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y colestasis).

2.2.b. Puede modificar el perfil de producción local de citocinas con descenso de las interleucinas 4, 10¹⁴¹ y aumento de la expresión de interferón gamma¹⁴². Estas tres citocinas pertenecen a la respuesta linfocitaria T_{H2} directamente implicada en la regulación de la EICH¹⁴³.

El interferón gamma es una citocina crucial en la segunda fase de la EICH aguda, la activación de las células T del donante¹⁴⁴. Además, regula la expresión de varias moléculas (de adhesión, quemocinas, HLA)¹⁴⁵, que a su vez aumentan el reclutamiento celular y la expresión antigénica y causa daño directo al tubo digestivo¹⁴⁶. Este daño puede aumentar la translocación de estímulos inflamatorios como endotoxinas que producen más inflamación y más daño digestivo.

2.2.c. En críticos, la NP se ha asociado con atrofia de la mucosa y aumento del riesgo de complicaciones infecciosas. McFie *et al.*¹⁴⁷, demostraron que este tratamiento nutricional se asocia independientemente con un aumento de la prevalencia de translocación bacteriana. Un mínimo aporte de nutrición por vía enteral previene la atrofia de la mucosa¹⁴⁸.

2.2.d. Los efectos adversos del uso simultáneo de nutrientes y antibioterapia intravenosos sobre la eficacia de los últimos se desconoce.

2.2.e. Produce alteraciones hepatobiliares que contribuyen a la colestasis causada por diferen-

tes complicaciones del trasplante (sepsis, toxicidad medicamentosa, EICH, enfermedad venooclusiva, etc.).

2.3. Complicaciones con repercusión nutricional

Las dos más importantes son: el *síndrome obstructivo sinusoidal* (enfermedad venooclusiva), que se produce como consecuencia de la agresión tóxica al epitelio venular y sinusoidal hepático^{149,150} y la *enfermedad del injerto contra el huésped*, con alta mortalidad, que se produce como resultado de la inmunidad celular T del donante.

Estos enfermos tienen unos requerimientos nutricionales altos, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteínico, con dificultad para ingerir por distintos motivos según sea la afección que se produzca, y precisan dietas modificadas, suplementos orales o nutrición artificial más compleja para prevenir la desnutrición.

En la Tabla II^{149,150} se detallan los requerimientos nutricionales de estas complicaciones.

Tabla II. REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES EN EL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL Y EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	
Síndrome obstrucción sinusoidal	3-5 mg glucosa/kg/min (no sobrepasar capacidad oxidación hepática) 1-1,5 g proteínas/kg/día (AAR, si encefalopatía hepática) Grasa 15-40% del total Disminuir aporte de líquidos y sodio
Enfermedad injerto contra huésped	2-2,5 g proteínas/kg/día 30-50 kcal/kg/día (≥ 35 kcal/kg/día, habitualmente) Omega 3: 2 g/día (resultados limitados) Aumentar aporte líquido (si afección gastrointestinal y cutánea) Controlar aporte líquido (si afección hepática) Excluir o modificar aporte oral, controlando grasa, residuos y lactulosa Aportar micronutrientes (vitamina C, 500 mg/12 h; zinc, 220 mg durante 14 días; folato, 1 mg/día) Multivitaminas con minerales (sin hierro en el primer año postrasplante)

Modificada de Lipkin *et al.*, y Roberts *et al.*^{149,150}.

3. Abordaje nutricional en el candidato hepático

3.1. Durante el pretrasplante

El estado nutricional de los enfermos con hepatopatía terminal puede empeorar mientras el candidato se encuentra en espera del trasplante.

El tratamiento nutricional en los cirróticos debe conseguir unas adecuadas ingestas calórica y proteica sin empeorar las complicaciones asociadas a la enfermedad de base (encefalopatía, ascitis). La mejoría de la desnutrición puede influir en el metabolismo hepático, en la función muscular y en el estado inmune.

Aunque se ha demostrado la importancia pronóstica de la desnutrición en los candidatos a trasplante hepático, no implica necesariamente que el tratamiento nutricional preoperatorio mejore aquellas variables que son clínicamente relevantes. En los enfermos con cirrosis menos avanzada, y especialmente en aquellos con problemas colostáticos, no hay ventajas de la suplementación oral frente a una pauta alimentaria con consejo dietético.

3.1.a. Recomendaciones generales

A continuación se detallan algunas de las medidas generales en cuanto a la alimentación de estos enfermos¹⁵¹:

La ingestas pequeñas y frecuentes son mejor toleradas¹⁵². Es especialmente importante el consumo a la hora de ir a dormir para reducir el catabolismo proteico acelerado característico en estos enfermos.

La ingesta oral debe controlarse estrechamente y si es insuficiente, sería aconsejable considerar la indicación de NE a través de sondas de pequeño calibre.

Las necesidades calóricas son altamente variables y deberían determinarse directamente por calorimetría, sobre todo en aquellos enfermos con edemas y ascitis. A modo de orientación, se aconseja un aporte calórico de 35 a 40 kcal/kg/día y proteico de 1,2 a 1,5 g de proteínas/kg/día⁶¹ o de 1 a 1,5 g de proteínas/kg/día^{153,154}.

La encefalopatía hepática debe ser tratada agresivamente antes de restringir el consumo protei-

co. Esta restricción no debe realizarse de manera rutinaria en todos los hepatópatas crónicos, ya que puede empeorar la desnutrición. Las formulaciones estándar de aminoácidos se toleran bien en general, incluso diferentes estudios demuestran una tendencia al descenso de mortalidad en aquellos participantes tratados con una alimentación hiperproteica frente a controles tratados con dietas hipoproteicas¹⁵⁵. La ingesta proteica inicial debe ser de al menos 1 g/kg/día con aumentos progresivos hasta alcanzar objetivos y según tolerancia. Se debería evitar consumir una gran cantidad de proteínas en una única toma, ya que podría desencadenar o empeorar la encefalopatía¹⁵⁶.

Las fórmulas con mayores concentraciones de AAR deben reservarse sólo para los casos de encefalopatía refractaria.

La restricción hídrica no se recomienda a menos que la natremia sea inferior a 125 mmol/l y el consumo de sal a 2 g/día si hay ascitis.

Se aconseja la toma de un preparado multivitamínico y corregir otras deficiencias como las de folato, zinc y magnesio.

La osteodistrofia hepática (osteopenia y osteoporosis) es muy prevalente en enfermos con hepatopatía avanzada, independientemente de su etiología, y es una causa principal de morbilidad pre y postrasplante hepático. La suplementación con calcio se recomienda en enfermos con osteopenia (1.200 a 1.500 mg/d) y la combinación con bifosfonatos como alendronato sódico y risedronato sódico.

Cuando se trata la hipertensión portal mediante la creación de un TIPS (*transyugular intrahepatic stent-shunt*), una alimentación equilibrada, siguiendo las recomendaciones internacionalmente aceptadas es capaz de mejorar la composición corporal¹⁵⁷.

3.1.b. Nutrición enteral

A pesar de no haberse demostrado aún una mejoría de la morbimortalidad perioperatoria o de las complicaciones del cirrótico desnutrido directamente atribuibles al tratamiento con NE (bien sea en forma de suplementos o mediante sondas nasoentéricas), los diferentes consensos la recomiendan claramente.

Antes de la cirugía, la suplementación oral frente a una alimentación normal y consejo nutricional mejora la antropometría y la función muscular, pero no la supervivencia global tras el trasplante, por lo que ambos regímenes se consideran potencialmente equivalentes¹⁵⁸.

La NE se recomienda en enfermos con cirrosis, ya que mejora el estado nutricional y la función hepática, reduce las complicaciones y aumenta la supervivencia. Esta recomendación se basa en el resultado de 5 estudios aleatorizados y controlados, que incluyen mayoritariamente cirróticos etílicos¹⁵⁸⁻¹⁶². También se ha demostrado en estudios individuales con tamaños muestrales pequeños^{158,160,161}.

La alimentación por sonda nasointestinal no aumenta el riesgo de sangrado por varices esofágicas pero sí el de sinusitis en caso de uso prolongado. Los enfermos que más se benefician de una NE por sonda son aquellos con desnutrición mixta moderada o grave sin que empeoren la encefalopatía, la insuficiencia renal o la ascitis. La NE por sonda no debe suspenderse hasta que el enfermo sea capaz de mantener una ingesta oral acorde con sus necesidades nutricionales.

Hay datos que sugieren un efecto beneficioso sobre la permeabilidad intestinal del tratamiento combinado nutricional (NP más NE a través de yeyunostomía) frente a NP aislada o ausencia de intervención nutricional postoperatorias.

3.2. Durante el postrasplante inmediato

El trasplante hepático produce una mejoría importante de los déficits nutricionales y desequilibrios metabólicos inherentes a la hepatopatía crónica. Sin embargo, la desnutrición preoperatoria, el estrés de la cirugía y la propia inmunosupresión aumentan las necesidades nutricionales de estos enfermos.

Durante esta fase, algunos enfermos son capaces de tolerar una ingesta oral adecuada e ir progresando su dieta. Si es necesario, se añadirían al tratamiento suplementos orales y/o NE a través de una sonda nasointestinal.

La NE postoperatoria en los trasplantados es superior a la infusión de fluidos y electrolitos en

cuanto a un menor tiempo de ventilación asistida y de estancia en la UCI.

Tras el trasplante hepático se debe iniciar una ingesta normal y/o NE de manera precoz, en las primeras 12 a 24 horas del procedimiento quirúrgico. La NE precoz se asocia con menor desarrollo de infecciones virales¹⁶³ y una tendencia a reducir las bacterianas, así como un mejor balance nitrogenado. En comparación con la NP, la NE reduce las tasas de complicaciones metabólicas y el coste.

Se recomiendan fórmulas poliméricas hipercalóricas en enfermos con ascitis para mantener un adecuado equilibrio hídrico; ricas en AAR en enfermos con encefalopatía hepática desarrollada durante el tratamiento con fórmulas nutricionales estándar y poliméricas (con o sin pre y probióticos) o peptídicas a través de sondas de yeyunostomía para administrar precozmente la nutrición enteral. La NE precoz enriquecida con una mezcla de bacterias probióticas y fibra reduce significativamente la tasa de infecciones bacterianas frente a una fórmula estándar que sólo contenga fibra¹⁶⁴.

La absorción y los niveles de tacrolimus no se alteran por la fórmula enteral.

La NP está indicada cuando el tubo digestivo no es funcional y puede ser una terapia complementaria a la NE cuando no se logra cubrir los requerimientos nutricionales con ésta. La NP se asocia con mayor incidencia de infecciones y alteraciones electrolíticas y es más costosa que la nutrición enteral. La NP postrasplante reduce la estancia en la UCI¹⁶⁵.

Las alteraciones electrolíticas son muy frecuentes en esta fase inmediatamente después del trasplante y fundamentalmente relacionadas con los drenajes abdominales, las pérdidas gastrointestinales, el tratamiento de la sobrecarga de fluidos o por el síndrome de realimentación.

3.3. Durante el postrasplante tardío

El objetivo más importante del tratamiento nutricional a largo plazo es la prevención. La DM, la dislipemia, la obesidad y la hipertensión arterial son frecuentes tras el trasplante y este

síndrome metabólico contribuye a la morbimortalidad del trasplantado.

La obesidad es muy frecuente en los primeros 6 meses, donde se produce la mayor ganancia de peso. El asesoramiento dietético debe ser precoz para prevenir la excesiva ganancia ponderal.

La dislipemia es un factor de riesgo evitable de enfermedad cardiovascular. La hipertrigliceridemia es frecuente y se asocia con la obesidad. Los niveles de colesterol pretrasplante son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipercolesterolemia en esta fase, cuya incidencia alcanza el 43%.

La incidencia de DM postrasplante oscila del 7% al 33% y parece ser superior en mayores de 45 años y en la hepatitis crónica por virus C.

La pérdida de masa ósea suele ocurrir de 3 a 6 meses postrasplante con la incidencia más alta de fracturas (20% a 30%) en el primer año, estabilizándose a partir de entonces. Las recomendaciones generales de nutrientes una vez realizado en trasplante hepático se detallan en la Tabla III^{151,166}.

>> NUTRIENTES DE ESPECIAL INTERÉS

1. Glutamina

La glutamina es importante para el mantenimiento de la función y la proliferación de los enterocitos y de las células inmunocompetentes,

es un aminoácido esencial durante el estrés y se requiere como un componente del antioxidante plasmático glutatión. La suplementación con glutamina en el trasplante de precursores hematopoyéticos podría acelerar la recuperación medular al aumentar su disponibilidad para los precursores sanguíneos.

Los estudios actuales no permiten recomendar la administración enteral de glutamina en estos enfermos¹³⁹, ya que su uso no aporta ventajas importantes¹⁶⁷⁻¹⁷⁰.

En numerosas publicaciones, diferentes autores han demostrado la eficacia de la suplementación parenteral de glutamina con mejoría de distintos parámetros clínicos y biológicos. Mejora el balance nitrogenado, reduce el riesgo de infecciones, mejora la función del sistema inmune, reduce la afectación de la mucosa intestinal, disminuye la estancia hospitalaria y el coste económico, aumenta la supervivencia e incluso se ha demostrado una mejora del estado de ánimo¹⁷¹. Sin embargo, el uso de una NP enriquecida con dipéptidos de glutamina en el trasplante de precursores hematopoyéticos es controvertido y no se debe recomendar la glutamina parenteral como tratamiento habitual en los trasplantes de células precursoras hematopoyéticas.

En síntesis se puede concluir que^{172,173}: a) el uso de glutamina oral no es beneficioso respecto a la incidencia y gravedad de la mucositis y la diarrea o en cuanto a la supervivencia del enfermo; b) su uso parenteral en el alotrasplante de médula ósea disminuye la estancia y la tasa de compli-

Tabla III. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

	Postrasplante inmediato	Postrasplante tardío
Calorías	120-130% GEB	120-130% GEB
Proteínas	1,3-2 g/kg/día*	Según ejercicio
HC	50-70%	50-70%
Grasa	30%	<30%
Calcio	1.200 mg/día	1.500 mg/día
Vitaminas, minerales	Según recomendaciones	Según recomendaciones

GEB: gasto energético basal (* 1,5 a 2 g/kg de peso seco/día)¹⁶⁶.
Modificada de Sánchez *et al*¹⁵¹.

caciones infecciosas en algunos estudios, pero sin efecto sobre la mucositis o la supervivencia; c) paradójicamente, y por razones no aclaradas, la glutamina parenteral parece empeorar la supervivencia en el autotrasplante y el alotrasplante de médula ósea que hayan recibido profilaxis con metotrexato, ya que aumenta la incidencia, la gravedad y la duración de la mucositis.

Se aconseja una investigación más detallada y con buen diseño metodológico, para que se determine el momento más conveniente de su administración (pretrasplante o peritrasplante), la vía (oral, intravenosa), la duración de la suplementación, los efectos a largo plazo en el pronóstico, en la recidiva o sobre la incidencia de la enfermedad del injerto contra el huésped¹⁷⁴.

2. Ácidos grasos omega 3

La enfermedad cardiovascular es una patología que contribuye de manera importante en la mortalidad en receptores renales. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (eicosapentanoico y docosahexanoico) encontrados en grasa o en suplementos de aceite de pescado son beneficiosos en la prevención de la enfermedad cardiovascular¹⁷⁵ por sus efectos antiarrítmicos, antitrombóticos (descenso de la agregación plaquetaria), antiarterioscleróticos, antiinflamatorios, hipotensores y por la mejoría que producen en la función endotelial y el perfil lipídico.

Los beneficios potenciales específicos para los trasplantados renales incluyen^{176,177}: 1) revertir la disfunción endotelial causada por el desequilibrio en el sistema eicosanoide inducido por los inhibidores de la calcineurina. Éstos reducen la producción de óxido nítrico y de prostaglandinas, aumentando la endotelina y el tromboxano A₂; 2) reducir las citocinas proinflamatorias relacionadas con el rechazo agudo, como son el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1, 2 y 3; 3) potenciar los efectos inmunosupresores de la ciclosporina A; 4) inhibir la hipersensibilidad retardada, y 5) enlentecer el deterioro y prolongar la supervivencia del injerto en el rechazo vascular crónico.

En un metaanálisis reciente realizado en trasplantados renales¹⁷⁶, el consumo de aceite de pescado se asoció con menor tensión arterial

diastólica y mayor elevación de HDL-colesterol. La dosis de aceite de pescado varió de 2 a 18 g/día (0,6 a 4,5 g de eicosapentanoico y docosahexanoico activos). La duración del tratamiento osciló entre 1 y 12 meses. Los autores concluyen que en el momento actual no hay suficientes pruebas como para recomendar estos suplementos tras el trasplante renal con idea de mejorar la función renal, la tasa de rechazo o la supervivencia del injerto. Sin embargo, no se excluye un potencial beneficio. Una dosis de al menos 6 g/día durante más de 3 meses podría ser útil para mejorar el HDL-colesterol y reducir la tensión diastólica. No constituyen una terapia de primera línea, pero quizá sí como terapia asociada a otros hipolipemiantes.

Un estudio reciente ha demostrado menor tasa de complicaciones y una mayor supervivencia en los enfermos con un alotrasplante tratados con 1,8 g/día de eicosapentanoico por vía oral desde 30 días antes hasta 180 días después del trasplante¹⁷⁸. Aún así, los estudios actuales no son concluyentes y no se recomienda la administración enteral de ácido eicosapentanoico en enfermos que reciben un trasplante de precursores hematopoyéticos.

3. Aminoácidos ramificados (AAR)

La utilización de AAR en la hepatopatía crónica se basa en que: a) es probable que el contenido corporal total de estos aminoácidos esté disminuido por la menor masa muscular; b) la hiperinsulinemia asociada a la hepatopatía avanzada aumenta la captación de AAR a nivel muscular, siendo utilizados como sustratos energéticos de manera creciente; c) los AAR son usados para la degradación del amonio en el músculo, por lo que un nivel bajo de éstos altera la síntesis de proteínas viscerales y favorece el catabolismo proteico muscular.

La utilidad de la suplementación con AAR es discutible, pero los estudios más recientes apuntan hacia un posible potencial terapéutico en cuanto a mejoría de la supervivencia, de la albuminemia y de la calidad de vida en enfermos con cirrosis descompensada¹⁵².

Las principales ventajas metabólicas de los AAR son:

- El poder ser usados localmente sin el paso intermedio de conversión a glucosa.
- Su disponibilidad sistémica para la síntesis proteica al escapar del metabolismo hepático.
- Estimular la síntesis del factor de crecimiento hepático por las células estelares hepáticas.
- Utilidad en el tratamiento de la encefalopatía hepática al competir con los aminoácidos aromáticos (AAA) a la hora de atravesar la barrera hematoencefálica y disminuyendo así síntesis de falsos neurotransmisores. La evidencia de que los AAA son responsables de la encefalopatía es insuficiente. El desequilibrio entre AAR y AAA posiblemente influye en el nivel de amonio cerebral y sérico, directa o indirectamente. En cirróticos se ha demostrado una hipoperfusión selectiva de las regiones parietal y del cíngulo mediante tomografía por emisión de positrones (SPECT)¹⁷⁹. Los AAR mejoran la circulación en esas áreas específicas cerebrales. De forma que tras la infusión intravenosa de soluciones enriquecidas con estos aminoácidos se produce un incremento en la circulación local del 13% al 20%.
- Los AAR son anticatabólicos, mejoran la síntesis proteica hepática y reducen el catabolismo tras la agresión. Un estudio experimental apoya la idea de que los AAR regulan la síntesis de albúmina a nivel subcelular¹⁸⁰.

1. Indicaciones en el pretrasplante hepático

Los estudios más recientes, a larga escala y multicéntricos, han analizado los efectos a largo plazo de estos aminoácidos sobre la nutrición, la supervivencia y la calidad de vida de los cirróticos^{181,182}. Aunque no todos los estudios controlados demuestran un beneficio de los AAR en la encefalopatía hepática, algunos sí concluyen que mejoran el nivel de conciencia, sobre todo cuando se administran enteralmente a enfermos con encefalopatía crónica.

Recientemente se ha publicado en una revisión Cochrane¹⁸³ que la suplementación con AAR consigue una mayor recuperación de la encefalopatía hepática frente a controles (59% *vs* a 41%; tasa de riesgo: 1,31), sin resultados sobre la supervivencia o efectos adversos. La cantidad media empleada fue de 28 g/día (de 11 a 57) y la media de duración de tratamiento fue de 7 días (de 4 a 90). En general, los AAR fueron más eficaces administrados enteralmente a sujetos que

padecen una encefalopatía crónica que dados parenteralmente en la encefalopatía aguda.

Marchesini *et al.*¹⁸¹, demostraron que la suplementación con AAR durante un año reduce el riesgo de fallo hepático progresivo, muerte, ingreso hospitalario y otras variables de eficacia secundarias (deterioro de la función hepática, colemia, anorexia y calidad de vida).

Muto *et al.*¹⁸², en un estudio multicéntrico compararon los efectos de la administración oral de 12 g diarios de AAR durante 2 años frente a una dieta con un aporte de 1 a 1,4 g de proteínas/kg de peso (de 25 a 35 kcal/kg/día) en 646 enfermos con cirrosis descompensada. Las principales variables de eficacia fueron: mortalidad debida a cualquier causa, desarrollo de hepatocarcinoma, sangrado por varices y deterioro progresivo de la función hepática; las variables secundarias: albuminemia y calidad de vida. La supervivencia sin eventos fue superior en los suplementados con AAR (razón de riesgo 0,67; IC95% 0,49 a 0,93; $p = 0,015$). La suplementación produjo un aumento significativo de la albúmina sérica y mejor calidad de vida.

Estudios recientes sugieren que el uso de los AAR debe ser nocturno. La administración nocturna durante 3 meses de este tipo de suplemento en enfermos con cirrosis avanzada mejora el estado catabólico y aumenta el balance nitrogenado y la albuminemia, sin mejorar la calidad de vida. El grupo suplementado tuvo un mayor consumo energético al final del estudio que el grupo control, aunque sin alcanzar significación estadística, por lo que los autores no descartan que la mejoría nutricional sea consecuencia del mayor consumo energético y proteico (efecto indirecto). Además de limitaciones metodológicas, en el grupo de intervención hay más participantes hombres. El sexo puede influir sobre el balance nitrogenado. Alberino *et al.*⁹⁷, demostraron que las mujeres con cirrosis conservan mejor los depósitos musculares del organismo, mientras que los hombres retienen mejor los depósitos grasos, por lo que los hombres podrían responder mejor a un aporte suplementario antes de dormir.

Los distintos estudios aleatorizados y controlados de suplementación parenteral y oral en cirróticos se detallan en la Tabla IV^{181,182,184-196}.

Tabla IV. AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS EN CIRROSIS: TRATAMIENTO INTRAVENOSO Y SUPLEMENTACIÓN ORAL

	Vía	n	Tiempo (días)	Dosis (g/día)	Resultado positivo
Cerra ¹⁸⁴	IV	75	3	28	Supervivencia Encefalopatía
Fiaccadori ¹⁸⁵	IV	48	7	22	Supervivencia Encefalopatía
Strauss ¹⁸⁶	IV	32	5	21	Encefalopatía
Vilstrup ¹⁸⁷	IV	65	6	29	Encefalopatía
Plauth ¹⁸⁸	VO	17	8 semanas	–	Psicomotor
Egberts ¹⁸⁹	VO	22	1 semana	0,25 g/kg/d	Psicomotor Balance nitrogenado
Shibata ¹⁹⁰	VO	65			Albuminemia
Sako ¹⁹¹	VO	8	3 meses		Albuminemia Calambres
Chin ¹⁹²	VO	19			Estado nutricional Albuminemia
Muto ¹⁸²	VO	646	2 años	12	Supervivencia sin eventos Albuminemia Calidad de vida
Horst ¹⁹³	VO	26	3 semanas	20-60	Encefalopatía
Guarnieri ¹⁹⁴	VO	7	3-4 meses	0,45 g/kg/d	Balance nitrogenado
Egberts ¹⁹⁵	VO	22	1 semana	0,25 g/kg/d	Balance nitrogenado
Marchesini ¹⁹⁶	VO	61	3 meses	0,24 g/kg/d	Encefalopatía Balance nitrogenado
Marchesini ¹⁸¹	VO	176	12 meses	14,4	Supervivencia dudosamente Progresión enfermedad

2. Indicaciones en el postrasplante hepático

El metabolismo de aminoácidos alterado en la cirrosis mejora tras el trasplante, aunque los niveles de AAR no se normalizan totalmente. Hay un solo estudio en adultos que compare el uso de NP con fórmulas estándar de aminoácidos frente a enriquecidas en AAR en el periodo postrasplante. La muestra de este estudio es muy pequeña. La suplementación, bien con fórmulas estándar o enriquecidas con AAR, consigue un balance nitrogenado positivo más rápido y una menor estancia en la UCI que la no intervención nutricional¹⁶⁵.

4. Inmunonutrición

El posible papel modulador de la inmunonutrición sobre la reacción inflamatoria sistémica

podría reducir infecciones y acortar la estancia en UCI y hospitalaria¹⁹⁷.

El concepto de inmunonutrición pre y postoperatorias se ha introducido recientemente en el trasplante hepático, dados los resultados positivos obtenidos en otros tipos de cirugía abdominal. El efecto inmunoestimulante no parece causar aumento en la tasa de rechazos¹⁹⁸. No puede establecerse ninguna recomendación por el momento en cuanto al uso de inmunonutrición en estos enfermos, ya que la experiencia con el uso de estas fórmulas es pequeña. Los primeros datos controlados sobre el uso de estos inmunomoduladores tras el trasplante hepático sugieren que los efectos indeseables son poco probables.

SÍNTESIS

- La desnutrición es un factor importante que influye en el pronóstico postrasplante, por lo que mejorar el estado nutricional es prioritario. Es probable que lleve a una progresión acelerada de la enfermedad de base, sobre todo en la insuficiencia cardíaca y en la respiratoria, y produce una alteración del estado funcional.
- Los parámetros nutricionales se correlacionan con el pronóstico después del trasplante. Es necesaria una evaluación continuada del estado nutricional durante el tiempo que el enfermo está incluido en la lista de espera. Durante este periodo, a menudo largo, hay tiempo para intentar mejorar a los enfermos desde el punto de vista nutricional.
- Las recomendaciones nutricionales del donante vivo y del receptor no son diferentes de las que se hacen a un enfermo que precisa cirugía mayor abdominal.
- Tras los trasplantes de corazón, pulmón, hígado, páncreas y riñón se debe comenzar una alimentación normal y/o NE. Incluso después del trasplante intestinal, el tratamiento nutricional enteral puede ser iniciado precozmente, a pesar del aumento de las secreciones intestinales, si bien se debe hacer a bajas dosis en la primera semana y el incremento de su aporte se debe programar cuidadosamente.
- El control nutricional a largo plazo y los consejos nutricionales se recomiendan en todos los enfermos.
- En situaciones de desnutrición se recomienda el tratamiento con suplementos nutricionales y/o distintas formas de nutrición artificial (nutrición enteral por sonda y/o parenteral).
- Diversos estudios recientes acerca de la utilización perioperatoria de las fórmulas inmunomoduladoras han demostrado beneficios a largo plazo sobre las proteínas viscerales y una posible reducción de las complicaciones infecciosas.
- Hasta el momento, no disponemos de estudios sobre el tratamiento metabólico previo del donante vivo y del receptor. Resultados experimentales demuestran un efecto nutricional favorable del concepto de preparación metabólica preoperatoria mediante la ingesta de una bebida rica en H de C.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1545-59.
2. Huang W, Ma K, Zhang J, et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science.* 2006; 312: 233-6.
3. Pérez-Daga JA, Santoyo J, Suárez MA, et al. Influence of degree of hepatic steatosis on graft function and postoperative complications of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2468-70.
4. Shin Hwang, Sung-Gyu Lee, Se-Jin Jang et al. The effect of donor weight reduction on hepatic steatosis for living donor liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2004; 11: 721-5.
5. Tynan C, Hasse JM. Current nutrition practices in adult lung transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2004; 19: 587-96.
6. Calañas-Continento AJ, Cerveró Pluvins C, Muñoz Gomáriz E, et al. Prevalencia de desnutrición en candidatos a trasplante pulmonar. *Nutr Hosp.* 2002; 17: 197-203.
7. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-6.
8. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med* 2006 January 10 [Epub. ahead of print].
9. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002; 1: 51-75.
10. Murphy AJ, Buntain HM, Wainwright CE, Davies PS. The nutritional status of children with cystic fibrosis. *Br J Nutr.* 2006; 95: 321-4.
11. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004; 125: 1S-39S.
12. Levine SM, Sako EY. Waiting to make the weight for lung transplantation. *Chest.* 2002; 121: 317-20.
13. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2002; 85: 51-66.
14. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest.* 1999; 115: 836-47.

15. Anker SD, Negassa A, Coats AJS, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003; 361: 1077-83.
16. Lietz K, John R, Burke EA, et al. Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation. *Transplantation*. 2001; 72: 277-83.
17. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999; 20: 683-93.
18. Anker SD, Clark AL, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJS. Loss of bone mineral in patients with cachexia due to chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 612-5.
19. Holdy K, Dembitsky W, Eaton LL, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, Pagani F. Nutrition assessment and management of left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant*. 2005: 1690-6.
20. Kyle UG, Chalandon Y, Miralbell R, et al. Longitudinal follow-up of body composition in hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 1171-7.
21. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 1113-6.
22. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc*. 1990; 90: 835-42.
23. Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, et al. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29: 231-6.
24. Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*. 1992; 70: 478-86.
25. DiCecco SR, Wieners EJ, Wiesner RH, Southorn PA, Plevak DJ, Krom RA. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1989; 64: 95-102.
26. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997; 25: 652-7.
27. McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Sem Liv Dis*. 1991; 11: 265-77.
28. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35: 391-7.
29. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1839-45.
30. Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 209-16.
31. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8: 545-51.
32. Zaina FE, Parolin MB, Lopes RW, Coelho JC. Prevalence of malnutrition in liver transplant candidates. *Transplant Proc*. 2004; 36: 923-5.
33. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000; 21: 753-62.
34. Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Eriksen B. Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Diet Assoc*. 2001; 101: 648-54.
35. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1220-6.
36. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1289-90.
37. Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7: 411-7.
38. Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, Westerterp KR, Wouters EF. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 549-54.
39. Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 794-9.
40. Koerts-de Lang E, Schols AM, Rooyackers OE, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Wouters EF. Different effects of corticosteroid-induced muscle wasting compared with undernutrition on rat diaphragm energy metabolism. *Eur J Appl Physiol*. 2000; 82: 493-8.

41. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 246-59.
42. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22: 223-32.
43. Calañas-Continente A. Aspectos nutricionales relacionados con los trasplantes de precursores hematopoyéticos, pulmonar y hepático. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53: 315-25.
44. Anker SD, Chua TP, Swan JW, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: the importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
45. Anker SD, Clark AL, Kemp M, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 997-1001.
46. Anker SD, Volterrani M, Pflaum C-D, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 443-52.
47. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323: 236-41.
48. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 3060-7.
49. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000; 21: 521-32.
50. Mancini DM, Walter G, Reichek N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992; 85: 1364-73.
51. King D, Smith ML, Lye M. Gastro-intestinal protein loss in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing.* 1996; 25: 221-3.
52. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing.* 1996; 25: 144-9.
53. Seguy D, Berthon C, Micol JB, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation.* 2006; 82: 835-9.
54. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, Moriwaki H. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition.* 2002; 18: 229-34.
55. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007; 23: 398-403.
56. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1983; 72: 1821-32.
57. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21: 96-9.
58. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut.* 1995; 36: 110-6.
59. Miwa Y, Shiraki M, Kato M, et al. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepato Res.* 2000; 18: 184-9.
60. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ.* 1989; 299: 1202-3.
61. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006; 25: 285-94.
62. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol.* 1993; 17: 77-83.
63. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepato Res.* 2005; 31: 95-103.
64. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol.* 2002; 37: 531-6.
65. Kato M, Miwa Y, Tajika M, Hiraoka T, Muto Y, Moriwaki H. Preferential use of branched-chain amino acids as an energy substrate in patients with liver cirrhosis. *Intern Med.* 1998; 37: 429-34.
66. Fukushima H, Miwa Y, Ida E, et al. Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27: 315-22.
67. Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg.* 1981; 141: 66-72.
68. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int.* 1997; 10: 369-74.

69. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 70: 1347-52.
70. Vaz M, Thangam S, Prabhu A, et al. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. *Br J Nutr*. 1996; 76: 9-15.
71. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005; 21: 113-7.
72. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease: the National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139: 1435-8.
73. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6: 110-5.
74. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1791-7.
75. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002; 20: 539-44.
76. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 544-9.
77. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12.
78. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20: 531-46.
79. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001; 153: 345-52.
80. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant*. 2001; 5: 339-42.
81. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1550-5.
82. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 313-7.
83. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001; 56: 746-50.
84. Kanasky WF Jr, Anton SD, Rodriguez JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest*. 2002; 121: 401-6.
85. Culver DA, Mazzone PJ, Khandwala F, Blazey HC, Decamp MM, Chapman JT; CCF Lung Transplant Group. Discordant utility of ideal body weight and body mass index as predictors of mortality in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 137-44.
86. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 880-92.
87. Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, et al. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 96-104.
88. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 745-55.
89. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, et al. Toronto Lung Transplant Program. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20: 288-96.
90. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet*. 1997; 349: 1050-3.
91. Grady KL, White-Williams C, Naftel D, et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18: 750-63.
92. Habedank D, Hummel M, Hetzer R, Anker S. Reversibility of cardiac cachexia after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1757-62.

93. Grady KL, Naftel D, Pamboukian SV, et al. Post-operative obesity and cachexia are risk factors for morbidity and mortality after heart transplant: multi-institutional study of post-operative weight change. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1424-30.
94. Mattsson J, Westin S, Edlund S, Remberger M. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38: 629-33.
95. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15: 461-8.
96. Abad-Lacruz A, Cabré E, González-Huix F, et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 382-7.
97. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001; 17: 445-50.
98. Shahid M, Johnson J, Nightingale P, et al. Nutritional markers in liver allograft recipients. *Transplantation*. 2005; 79: 359-62.
99. Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, et al. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int*. 1998; 11: S289-91.
100. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, et al. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition*. 2003; 19: 515-21.
101. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, et al. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr*. 2005; 24: 751-9.
102. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, et al. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2003; 17: 401-11.
103. O'Grady JG. Clinical economics review: liver transplantation. *Alim Pharmacol Ther*. 1997; 11: S445-51.
104. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994; 57: 469-72.
105. Muller MJ, Loyal S, Schwarze M, Lobers J, Selberg O, Ringe B. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Clin Nutr*. 1994; 13: 145-52.
106. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72: 666-70.
107. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant*. 1999; 13: 126-30.
108. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002; 35: 105-9.
109. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002; 73: 70-4.
110. Cofan F, Vela E, Cleries M; Catalan Renal Registry. Obesity in renal transplantation: analysis of 2691 patients. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3695-7.
111. Furrer K, Deoliveira ML, Graf R, Clavien PA. Improving outcome in patients undergoing liver surgery. *Liver Int*. 2007; 27: 26-39.
112. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1268-74.
113. Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R, Welting-Scheepers CAPM, Schols AMWJ. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition*. 2003; 19: 120-7.
114. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003; 58: 745-51.
115. Slinde F, Gronberg AM, Engstrom CR, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Individual dietary intervention in patients with COPD during multidisciplinary rehabilitation. *Respir Med*. 2002; 96: 330-6.
116. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD000998.
117. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr*. 2006; 25: 311-8.
118. Vermeeren MAP, Wouters EFM, Nelissen LH, van Lier A, Hofman Z, Schols AM. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 295-301.

119. Efthimiou J, Mounsey PJ, Benson DN, Madgwick R, Coles SJ, Benson MK. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1992; 47: 451-6.
120. Brown SE, Nagendran RC, McHugh JW, Stansbury DW, Fischer CE, Light RW. Effects of a large carbohydrate load on walking performance in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 960-2.
121. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, McArthur DL, Brown SE, Light RW. Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest*. 1991; 100: 792-5.
122. Akrabawi SS, Mobarhan S, Stoltz RR, Ferguson PW. Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Nutrition*. 1996; 12: 260-5.
123. Broekhuizen R, Creutzberg EC, Welting-Scheepers CA, Wouters EFM, Schols AMWJ. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BJN*. 2005; 93: 965-71.
124. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000; 19: 387-94.
125. Gunnell S, Christensen NK, McDonald C, Jackson D. Attitudes toward percutaneous endoscopic gastrostomy placement in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 334-8.
126. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut*. 1999; 44: 87-90.
127. Akobeng AK, Miller V, Thomas A. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding improves nutritional status and stabilizes pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 485-6.
128. Van Biervliet S, De Waele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004; 67: 241-4.
129. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr*. 1998; 132: 486-92.
130. Erskine JM, Lingard CD, Sontag MK, Accurso FJ. Enteral nutrition for patients with cystic fibrosis: comparison of a semi-elemental and nonelemental formula. *J Pediatr*. 1998; 132: 265-9.
131. Pelekanos JT, Holt TL, Ward LC, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Protein turnover in malnourished patients with cystic fibrosis: effects of elemental and nonelemental nutritional supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 10: 339-43.
132. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43: 833-8.
133. Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract*. 1993; 8: 19-27.
134. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi FF. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 183-90.
135. Svahn BM, Remberger M, Myrback KE, et al. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. *Blood*. 2002; 100: 4317-24.
136. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomised clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res*. 1987; 47: 3309-16.
137. Roberts SR, Miller JE. Success using PEG tubes in marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract*. 1998; 13: 74-8.
138. Hopman GD, Pena EG, Le Cessie S, Van Weel MH, Vossen JM, Mearin ML. Tube feeding and bone marrow transplantation. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40: 375-9.
139. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006; 25: 245-59.
140. Eagle DA, Gian V, Lauwers GY, et al. Gastroparesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28: 59-62.
141. Sigalet DL, Mackenzie SL, Hameed SM. Enteral nutrition and mucosal immunity: implications for feeding strategies in surgery and trauma. *Can J Surg*. 2004; 47: 109-16.
142. Yang H, Kristioglou I, Fan Y, et al. Interferon-gamma expression by intraepithelial lymphocytes results in a loss of epithelial barrier function in a mouse model of total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 2002; 236: 226-34.
143. Fowler DH, Gress RE. Th2 and Tc2 cells in the regulation of GVHD, GVL, and graft rejection: considerations for the allogeneic transplantation therapy of leukemia and lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000; 38: 221-34.
144. Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood*. 1997; 90: 3204-13.
145. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev*. 2003; 17: 187-94.
146. Mowat AM. Antibodies to IFN-gamma prevent immunologically mediated intestinal damage in murine graft-versus-host reaction. *Immunology*. 1989; 68: 18-23.

147. MacFie J, Reddy BS, Gatt M, Jain PK, Sowdi R, Mitchell CJ. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg*. 2006; 93: 87-93.
148. Ohta K, Omura K, Hirano K, Kanehira E, Ishikawa N, Kato Y, Kawakami K, Watanabe G. The effects of an additive small amount of a low residual diet against total parenteral nutrition-induced gut mucosal barrier. *Am J Surg*. 2003; 185: 79-85.
149. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20: 423-39.
150. Roberts S, Thompson J. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20: 440-50.
151. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl*. 2006; 12: 1310-6.
152. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3: 202-9.
153. Bavdekar A, Bhavse S, Pandit A. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr*. 2002; 69: 427-31.
154. Srivastava N, Singh N, Joshi YK. Nutrition in the management of hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol*. 2003; 24: 59-62.
155. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997; 27: 239-47.
156. Larson AM, Curtis JR. Integrating palliative care for liver transplant candidates: «too well for transplant, too sick for life». *JAMA*. 2006; 295: 2168-76.
157. Plauth M, Schu'tz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after TIPS is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol*. 2004; 40: 228-33.
158. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 69: 1364-9.
159. Bunout D, Aicardi V, Hirsch S, et al. Nutritional support in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Nutr*. 1989; 43: 615-21.
160. Cabré E, González-Huix F, Abad A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990; 98: 715-20.
161. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*. 1992; 102: 200-5.
162. Hirsch S, Bunout D, de la MP, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr*. 1993; 17: 119-24.
163. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Parenter Enteral Nutr*. 1995; 19: 437-43.
164. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation-a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005; 5: 125-30.
165. Reilly J, Mehta R, Teperman L, et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990; 14: 386-391.
166. Hasse J. Liver transplantation: the benefits of nutrition therapy in the liver transplant patient. In: Klintmalm G, ed. *Recent Developments in Transplantation Medicine: Volume III. Liver Transplantation*. Glenview, IL: Physicians and Scientists Publishing Co., 1996: 81-100.
167. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22: 339-44.
168. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 117-22.
169. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr*. 2000; 24: 61-6.
170. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamina supplementation in patients receiving bone marrow transplant. *Clin Nutr*. 1995; 14: 162-5.
171. Gómez Candela C, Castillo R, Cos AI, et al. Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp*. 2006; 21: 13-21.
172. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 281-8.
173. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database System Rev*. 2002, Issue 2: CD002920. doi: 10.1002/14651858.CD002920.
174. Glutamitaly 2003: SINPE consensus paper on the use of glutamine in adult artificial nutrition. *RINPE* 2004; 22: 115-33.

175. Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 3i-18i.
176. Lim AK, Manley KJ, Roberts MA, Fraenkel MB. Fish oil treatment for kidney transplant recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation.* 2007; 83: 831-8.
177. Lim A, Manley K, Roberts M, Fraenkel M. Fish oil for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; (2): CD005282.
178. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 769-74.
179. Iwasa M, Matsumura K, Watanabe Y, et al. Improvement of regional cerebral blood flow after treatment with branched-chain amino acid solutions in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 733-7.
180. Okuno M, Moriwaki H, Kato M, Muto Y, Kojima S. Changes in the ratio of branched-chain to aromatic amino acids affect the secretion of albumin in cultured rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 214: 1045-50.
181. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1792-1801.
182. Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 705-13.
183. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *The Cochrane Library, issue 2.* Chichester: Wiley; 2004.
184. Cerra FB, Chung NK, Fischer JE, et al. Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9: 288-95.
185. Fiaccadori F, Ghinelli F, Pedretti G, et al. Branched-chain enriched amino acid solutions in the treatment of hepatic encephalopathy: a controlled trial. *Ital J Gastroenterol.* 1985; 17: 5-10.
186. Strauss E, dos Santos WR, da Silva EC, et al. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial comparing branched-chain enriched amino acid solution to oral neomycin. *Nutr Supp Services.* 1986; 6: 18-21.
187. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, et al. Branched-chain enriched amino acids versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990; 10: 291-6.
188. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol.* 1993; 17: 308-14.
189. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched-chain amino acids in the treatment of latent porto-systemic encephalopathy. A placebocontrolled double-blind cross-over study. *Z Ernährungswiss.* 1986; 25: 9-28.
190. Shibata N, Matsui H, Takeshita E, et al. Usefulness of branched-chain amino acid (BCAA)-enriched nutrient mixture for nutritional treatment undergoing endoscopic treatment for esophageal varices. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2005; 102: 880-7.
191. Sako K, Imamura Y, Nishimata H, et al. Branched-chain amino acids supplements in the late evening decrease the frequency of muscle cramps with advanced hepatic cirrhosis. *Hepatol Res.* 2003; 26: 327-9.
192. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 158-63.
193. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched-chain-enriched amino acid supplement in chronic portalsystemic encephalopathy. *Hepatology.* 1984; 4: 279-87.
194. Guarnieri GF, Toigo R, Situlin R, et al. Muscle biopsy study on malnutrition in patients with liver cirrhosis. In: Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F, editors. *Hepatic encephalopathy in chronic liver failure.* New York: Plenum Press; 1984. pp. 193-209.
195. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched-chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Gastroenterology.* 1985; 88: 887-95.
196. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, et al. Long term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol.* 1990; 11: 92-101.
197. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21: 216-22.
198. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr.* 2005; 24: 288-96.
199. Oliveira G, Acosta E, Oliveira C. Nutrición y Fibrosis Quística: Papel de la suplementación dietética con ácidos grasos. *Nutr Clin Med* 2007; 1: 41-53.

[r e v i s i ó n]

Nutrición y enfermedad osteoporótica

M^a José Martínez Ramírez* ***, Alberto D. Delgado Martínez ** ***, Miguel Delgado Rodríguez****

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén; **Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Complejo Hospitalario de Jaén; ***Área de Cirugía. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén; ****Área de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Palabras clave

Osteoporosis,
fracturas
osteoporóticas,
nutrición

>> RESUMEN

La osteoporosis y su principal complicación, las fracturas osteoporóticas, representan uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados debido a su gran prevalencia, la importante mortalidad, morbilidad y disminución de calidad de vida que ocasionan y el aumento de los costes sanitarios que conllevan.

La investigación en torno a la influencia que la dieta y los distintos nutrientes ejercen sobre la salud del hueso es incompleta y está lejos de ser concluyente. Los factores dietéticos más estudiados han sido los relacionados con el componente mineral del hueso: calcio y vitamina D. Sin embargo, hay otros nutrientes que intervienen en la salud ósea y que en general han sido poco estudiados, aunque cada vez existen más evidencias de la gran importancia que tendrían a la hora de prevenir la enfermedad osteoporótica. Dentro de este grupo se encuentran aquellos que actúan principalmente sobre el componente orgánico del hueso. Entre éstos cabe destacar las proteínas, los lípidos, el cinc y las vitaminas C, K, B₁₂, B₆ y el ácido fólico. El objetivo de esta revisión es analizar la importancia de estos nutrientes sobre el tejido óseo a la luz de las investigaciones actuales.

>> ABSTRACT

Osteoporosis and osteoporotic fractures are a major public health problem in Western societies due to several facts: high prevalence, increased morbidity and mortality, decreased quality of life, and the heavy burden on the health care resources.

The available research on the association between the intake or some nutrients and osteoporotic disease is scarce and far from being conclusive. Most studies have researched the mineral component of bone: calcium and vitamin D. Nevertheless, some nutrients such as proteins, lipids, zinc, and vitamins (vitamins K, C, B₁₂, B₆, and folic acid) are related to the synthesis of organic compounds of bone (cells and organic matrix, mainly collagen), and they have increased their importance as determinants of the risk for osteoporotic fractures for the last years. The objective of this review is to analyse the relationship between nutritional factors and osteoporotic disease.

Correspondencia

M^a José Martínez Ramírez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Neurotraumatológico. Complejo Hospitalario de Jaén. Ctra. De Madrid s/n. 23009. Jaén. mjmartin@ujaén.es

>> INTRODUCCIÓN

La osteoporosis constituye, según la OMS, el segundo problema sanitario asistencial del mundo después de las enfermedades cardiovasculares¹. La importancia de la osteoporosis viene determinada por la gravedad y las consecuencias en términos de morbilidad que presenta su complicación más frecuente: las fracturas osteoporóticas. Estas fracturas incrementan la dependencia, disminuyen la calidad de vida de la población anciana y elevan de forma muy importante los costes sanitarios en el mundo desarrollado².

En Europa, los costes asociados a las fracturas relacionadas con la osteoporosis se estiman en 10.000 millones de euros anualmente³. El envejecimiento progresivo de la población mundial predice un aumento de la gravedad del problema. Si se tiene en cuenta solamente la mayor esperanza de vida, la incidencia de fracturas a nivel mundial podría aumentar tres veces más en los próximos 50 años^{4,5}.

Entre los factores de riesgo asociados a la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas, los nutricionales tienen la ventaja de que pueden ser modificables. Numerosos estudios han expuesto la importancia que la nutrición juega en la preservación de una adecuada salud ósea^{6,7}. En la tabla I se exponen los factores de riesgo de las fracturas osteoporóticas asociados a la masa ósea según el metaanálisis de Espallargés *et al*⁸.

Los nutrientes que tradicionalmente se han asociado con la salud ósea son el calcio y la vitamina D. No obstante, en los últimos años, varios estudios^{9,10,11} han mostrado la importancia de otros nutrientes para el mantenimiento de la salud del tejido óseo. En un informe de la Comisión Europea del año 1998³, se reconocía la importancia de otros factores nutricionales y se enfatizaba en la necesidad de incrementar la investigación, incluyendo entre las áreas prioritarias, el estudio de la influencia que sobre el metabolismo óseo pudieran tener otros nutrientes como las proteínas, la vitamina C, la vitamina K y el magnesio.

El objetivo de esta revisión es analizar la importancia que determinados nutrientes tiene sobre la salud ósea, el desarrollo de osteoporosis y la prevención de fracturas osteoporóticas. Se inten-

tará aumentar el conocimiento sobre aquellos nutrientes menos estudiados y que podrían tener una gran influencia en el mantenimiento de la salud ósea.

>> OSTEOPOROSIS: DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO

La osteoporosis fue definida por la Conferencia de Consenso sobre Osteoporosis como «una enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea disminuida y una alteración en la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente aumento de la fragilidad y riesgo de fracturas»⁴. La Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos¹² modificó esta definición por la siguiente: «un trastorno del esqueleto caracterizado por alteración de la resistencia ósea que predispone a un incremento del riesgo de fractura. La resistencia del hueso es el reflejo de la integración de dos características principales: densidad ósea y calidad ósea».

Clasificación¹³ (Tabla II)

- **Osteoporosis primaria:** es la que se produce como parte del proceso normal de envejecimiento. Se clasifica a su vez en:
 - a. *Tipo I u osteoporosis posmenopáusica*, afecta a la mujer, asociada a la pérdida de estrógenos por la menopausia.
 - b. *Tipo II*, la denominada *osteoporosis senil*, que afecta tanto a hombres como a mujeres mayores de 70 años.
- **Osteoporosis secundaria:** ocurre como complicación en el curso de otra enfermedad.

Diagnóstico

Se basa en dos conceptos:

1. **Concepto de «baja densidad ósea»**¹⁴. La densidad ósea o densidad mineral ósea (DMO) se define como la concentración media de mineral en una imagen bi o tridimensional, o en un corte definido de hueso¹⁵ y se mide por la densitometría. En función del «T-score» (número de desviaciones estándar por encima o debajo de la DMO media normal para su grupo de población sana) que el paciente presente, se considera: a) *osteopenia*: T-score entre -1 y -2,5 inclusive, y b) *osteoporosis*: T-score por debajo de -2,5.

Tabla I. CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA RELACIONADOS CON DISMINUCIÓN DE LA MASA ÓSEA

Riesgo elevado (RR ≥ 2)	Riesgo moderado (1 < RR < 2)	Sin riesgo (RR < 1)	No clasificables
Edad > 70-80 años	Sexo (mujer)	Consumo de cafeína	Consumo de alcohol
IMC < 20-25 kg/m ²	Fumador activo	Consumo de té	Inmovilización prolongada
Pérdida de peso > 10%	Baja o nula exposición solar	Menopausia sin especificar	Menopausia quirúrgica vs natural
Inactividad física	Antec. familiares de fractura osteoporótica	Nuliparidad	Mayor n° de hijos
Corticoides (excepto inhalados o dérmicos)	Menopausia yatrogénica	Consumo de aguas fluoradas	Mayor edad en la paridad
Anticonvulsivos	Menopausia < 45 años	Diuréticos tiazídicos	Otros factores reproductivos
Hiperparatiroidismo primario	Menarquia tardía > 15 años		Hipogonadismo masculino
Diabetes mellitus tipo 1	No lactancia		Déficit dietético vit. D
Anorexia nerviosa	Ingesta de calcio < 500-800 mg/día		Déficit dietético de vit. C
Gastrectomía	Hiperparatiroidismo		Dieta hiperproteica
Anemia perniciosa	Hipertiroidismo Diabetes mellitus tipo 2 Artritis reumatoide		Ingesta deficitaria Otros hábitos dietéticos Inhibidores de las prostaglandinas Diuréticos no tiazídicos Antiulcerosos Tratamiento con tiroxina Úlcera péptica

RR = riesgo relativo.

Tomado de Espallargués *et al*⁸.

2. Existencia de fracturas «por fragilidad». La OMS define este tipo de fracturas como la fractura producida por un traumatismo que sería insuficiente para producir una fractura en un hueso normal¹⁶. Probablemente, el único índice aplicable clínicamente de calidad ósea sea la presencia de fracturas osteoporóticas (por «fragilidad») en la historia clínica del paciente¹⁴.

>> ASPECTOS BÁSICOS

Estructura del tejido óseo

El tejido óseo es un tejido conjuntivo especializado, en el que una matriz formada por fibras colágenas y otras proteínas, se encuentra impregnada por un mineral sólido. En este tejido conectivo mineralizado se hallan dispersas célu-

Tabla II. CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Primaria	Secundaria
<p>Tipo I: <i>Osteoporosis posmenopáusica</i></p> <p>Tipo II: <i>Osteoporosis senil</i></p>	<p>Endocrinopatías: Hipogonadismo, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo...</p> <p>Enfermedades hematológicas: Mieloma múltiple, enfermedades mieloproliferativas...</p> <p>Enfermedades gastrointestinales: Cirrosis hepática, enfermedad celíaca...</p> <p>Enfermedades metabólicas: Homocistinuria, hemocromatosis..</p> <p>Alteraciones nutricionales: Anorexia nerviosa.</p> <p>Consumo de fármacos: Glucocorticoides, heparina, dicumarínicos.</p>

las, las cuales constituyen sólo el 1% de su peso¹⁷. Las principales células del tejido óseo son los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos¹⁸.

La **matriz orgánica** del tejido óseo o matriz osteoide está constituida por proteínas sintetizadas y segregadas por los osteoblastos y una pequeña proporción de lípidos. Constituye la tercera parte del peso total del hueso¹⁷. Las proteínas que forman parte de la matriz orgánica son fundamentalmente colágeno y otras proteínas no colágenas; el colágeno presente en el hueso es de tipo I y representa el 90% de todas las proteínas de la matriz osteoide¹⁹.

Las proteínas no colágenas del hueso constituyen un amplio grupo de moléculas sintetizadas por los osteoblastos, que además son los encargados de su secreción y organización extracelular de forma coordinada con el colágeno²⁰. Entre éstas se encuentran los proteoglicanos, las glicoproteínas (osteonectina, fosfatasa alcalina, fibronectina, osteopontina, etc.), y las proteínas con ácido carboxiglutámico (osteocalcina y «proteína gla de la matriz») que son dependientes de la vitamina K²¹.

En el tejido óseo se hallan también varios *factores de crecimiento y proteínas morfogenéticas* que actúan como mediadores de la acción sobre el mismo de factores humorales y hormonales. Entre ellos destacan los factores de crecimiento semejantes a la insulina I y II (IGF I y II), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y la fami-

lia de los factores transformadores del crecimiento tipo beta (TGF-beta)²².

El **componente mineral** óseo representa alrededor de dos terceras partes de la totalidad del hueso. Se compone principalmente de hidroxapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$), cuya molécula se caracteriza por su pequeño tamaño y asimetría, y por su capacidad de favorecer el depósito de agua y minerales en su superficie, tales como calcio (Ca_2), ácido fosfórico (HPO_4), magnesio, flúor, sodio y potasio, iones hidroxilo, carbonato y citrato, así como iones menos abundantes como plomo, cinc y cadmio²³.

Masa ósea

La **masa ósea total**, expresada simplemente como masa ósea (MO), engloba el componente inorgánico o mineral y el orgánico (matriz osteoide)¹⁵, y no es igual en todas las edades, ni en todos los individuos. En cualquier edad es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso acumulado durante el crecimiento («pico de masa ósea») y la consecuente proporción de hueso que se pierde con la edad²⁴. Es un concepto más amplio que densidad mineral ósea.

En el hombre, la masa ósea aumenta desde el nacimiento, sigue en ascenso durante el período de crecimiento y continúa su incremento aún cuando se complete éste, alcanzando el máximo a la edad de 25-30 años para el hueso trabecular,

y a la edad de 35-40 años para el hueso de composición predominantemente cortical²⁵. A partir de los 40 años se comienza a perder, siendo esta pérdida más intensa en la mujer a partir de la menopausia²⁴.

El valor del pico de MO alcanzado por cada individuo es variable y depende de factores *individuales* como la herencia, el sexo, la raza, *ambientales* como factores mecánicos (ejercicio físico), tóxicos (alcohol, tabaco) y *nutricionales*²⁶ (Fig. 1). La MO en el adulto es el resultado del balance entre los procesos de reabsorción y formación ósea, y cada uno de ellos está sometido a controles destinados a conseguir una adecuada función ósea²⁷. Es lo que se conoce con el nombre de «remodelado óseo».

Remodelado óseo

El tejido óseo está sometido a un proceso continuo de reabsorción y formación, de manera que en un adulto se renueva cada año alrededor del 3% del hueso cortical y un 25% del trabecular¹⁷. El remodelado óseo es un proceso dinámico que ocurre, de forma continua, sistémica o localmente, tanto en circunstancias normales como patológicas, y sus fines son varios: acondicionar el esqueleto a sus cargas mecánicas, reparar el hueso viejo o dañado, y contribuir a la homeostasis del calcio^{17,28,29}. El sustrato fundamental del remodelado óseo lo constituyen las unidades de remodelación, que están formadas por osteoclastos y osteoblastos, junto a los osteocitos y otras células accesorias de función no bien conocida¹⁷.

La reabsorción y formación ósea se interaccionan por mecanismos poco aclarados, mediante la conjunción de múltiples factores que mantienen un equilibrio homeostático. Los factores estimulantes de la formación ósea son liberados desde la matriz durante la reabsorción, e incluyen factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), y factor transformador de crecimiento (TGF) beta. Otros importantes factores tales como la PTH, las prostaglandina E, el factor de crecimiento fibroblástico, TGF-beta, e incluso el ligando RANK, han sido relacionados tanto con la reabsorción como con la formación ósea²⁷.

Sobre estos factores actuarían como moduladores determinadas cargas mecánicas, la biodisponibilidad del calcio y los esteroides sexuales (Fig. 2), así como el control que ejercería el sistema nervioso central sobre la formación ósea en situaciones de agresión, control que explicaría los efectos inhibidores de la leptina³⁰.

La existencia de una baja MO puede ser debida a que el valor máximo del pico óseo alcanzado al completar el desarrollo no fuera suficiente, o bien que dicho valor aún siendo normal, sufriera una pérdida acelerada. La pérdida de masa ósea está ligada a alteraciones en el remodelado óseo que provocan un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la formación²⁸.

Fisiopatológicamente, la osteoporosis es la consecuencia de un desequilibrio entre la formación y la reabsorción óseas³¹. Existe además un deterioro de la microarquitectura ósea con una reduc-

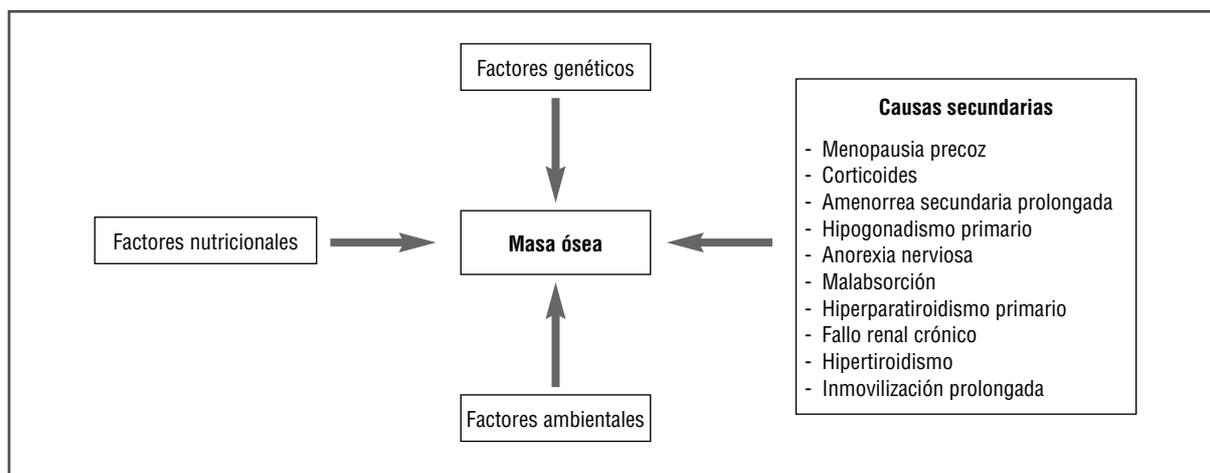


FIGURA 1. Determinantes de la Masa Ósea (adaptado de Harvey y Arden 2003)²⁶.

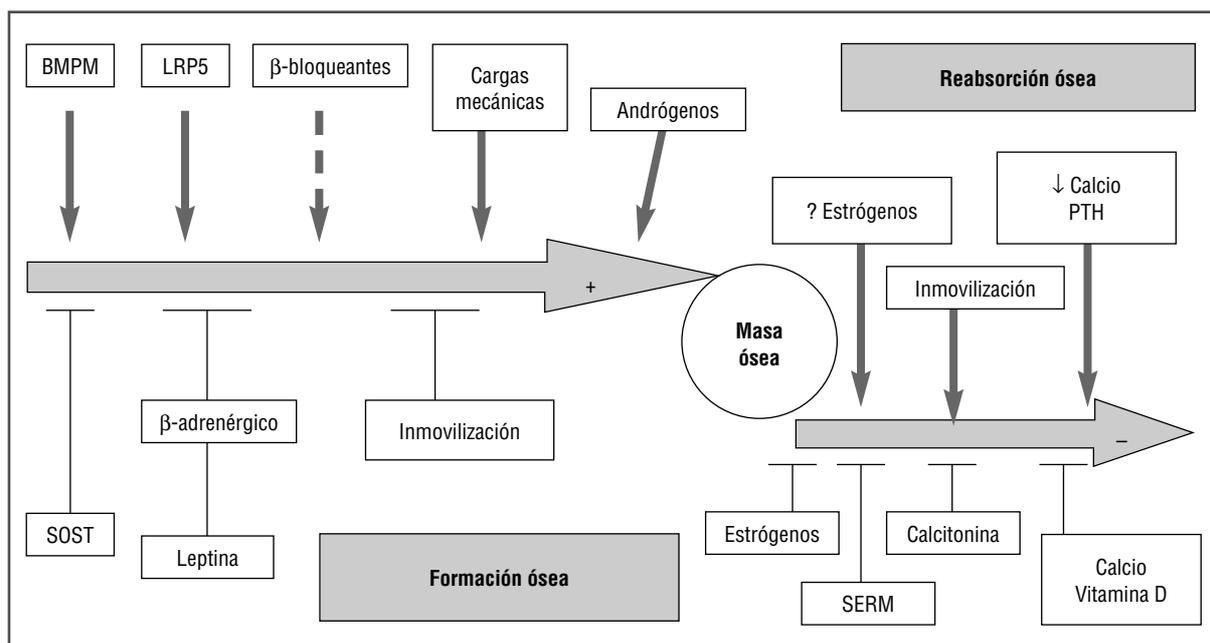


FIGURA 2. Factores determinantes de la homeostasis de la masa ósea. Las flechas en negrita representan los factores estimulantes y las líneas sencillas los inhibidores. En línea discontinua, aquellos cuyo impacto no es bien conocido (adaptado de Harada y Rodan 2003)²⁷. BMP, proteínas morfogenéticas del hueso; LRP5, lipoproteínas de baja densidad (LDL)-receptor relacionado con la proteína 5; SERM, receptor modulador selectivo estrogénico; SOST, esclerostina.

ción de la resistencia del material que estaría directamente relacionada con la calidad de la matriz osteoide. Cualquier alteración en el colágeno o en los otros constituyentes de la matriz modifica en gran medida el soporte óseo necesario para la mineralización, dando lugar a un material que, aunque pudiera estar suficientemente mineralizado, sería más frágil y propenso a las fracturas²⁹.

>> NUTRICIÓN Y OSTEOPOROSIS

La influencia de la nutrición sobre la salud del tejido óseo es compleja y no se asocia únicamente a uno o dos nutrientes. Los trabajos publicados sobre el tema presentan en ocasiones resultados contradictorios, y factores genéticos o ambientales se pueden asociar a las exposiciones dietéticas, incrementando la complejidad de sus efectos^{29,32}. La mayoría de los nutrientes con influencia sobre el tejido óseo actúan tanto sobre el componente orgánico como sobre el componente mineral, pero con el fin de facilitar su estudio, se revisarán separadamente. Los distintos estudios sobre la osteoporosis pueden hacer referencia tanto a la masa ósea, a la densidad mineral ósea o al riesgo de fracturas.

Componente mineral

Los nutrientes que actúan a este nivel favorecen sobre todo la mineralización del hueso. Principalmente son el calcio y la vitamina D, que son los más investigados y los que han generado mayor número de estudios.

Calcio

El calcio es un catión de gran relevancia en la fisiología humana, con importantes funciones a nivel celular, tales como el mantenimiento del potencial y permeabilidad de la membrana celular, transmisión del impulso nervioso, contracción muscular y coagulabilidad de la sangre, así como en la activación de distintas reacciones enzimáticas, por lo que debe estar sometido a estrechos márgenes de control celular y hormonal³³. En la tabla III se recogen las funciones del calcio³⁴.

El descenso del calcio plasmático provoca el aumento de la secreción de PTH y la disminución de calcitonina, que a su vez aumentan la reabsorción ósea, disminución de la excreción renal de calcio e incremento de su absorción

intestinal a través de la estimulación por parte de la PTH de la secreción de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ^{33,35}.

Las ingestas recomendadas de calcio en personas mayores de 60 años para la población española son de 800 mg/día³⁶. No obstante, trabajos más recientes indican que una ingesta adecuada para este grupo de población debería estar entre 1.000 y 1.100 mg/día^{37,38}. En las *Canadian Guidelines for Osteoporosis*¹⁴ se recomiendan 1.500 mg/día para las mujeres menopáusicas y hombres mayores de 50 años.

El efecto que una adecuada ingesta de calcio tiene sobre la salud del hueso está ampliamente demostrado. Son muchos los estudios que se han publicado relacionando el calcio con la salud ósea. En el clásico estudio de Matkovic³⁹, al comparar la incidencia de fracturas de cadera en relación a la masa cortical del metacarpo en dos regiones de Yugoslavia con ingestas de calcio muy diferentes (500 mg/día frente a 1.100 mg/día), se mostraba una incidencia de fracturas de cadera 50% menor en el grupo de mayor consumo de calcio. Desde entonces son muchos los estudios que han investigado el efecto de una adecuada ingesta de calcio sobre la masa ósea o sobre el riesgo de fractura, pero sus resultados no son concluyentes.

En 1991 se publica una revisión de estudios controlados en la cual se muestra que la suplementación con calcio en las mujeres posmenopáusicas disminuye la pérdida de MO medida en el radio, no siendo concluyente a nivel de la cadera⁴⁰. Heaney publica en el 2000, un trabajo en el que se revisan 52 estudios de intervención y todos menos dos muestran que una alta ingesta de calcio reduce la pérdida de MO o reduce el riesgo de fractura en ancianos⁴¹. En el mismo trabajo se revisaron 86 estudios observacionales, y la mayoría (75%) concluyen que una alta ingesta de calcio protege frente a la pérdida de MO o frente al riesgo de fractura, pero hay 19 estudios que muestran resultados contrarios, entre ellos el estudio NHANES I⁴² y el Nurses' Health Study⁴³, en los que se incrementa el riesgo de fractura con altas ingestas de calcio.

Si se considera la influencia de los suplementos de calcio en el riesgo de fracturas, Kanis en una revisión concluye que no hay estudios a largo plazo que muestren un efecto significativo de los suplementos de calcio sobre la densidad mineral ósea o sobre el riesgo de fracturas⁴⁴.

Tabla III. FUNCIONES DEL CALCIO EN EL ORGANISMO HUMANO

Mineralización ósea
Transmisión del impulso nervioso
Secreción celular
Estabilidad y permeabilidad de las membranas
Modulación de la actividad enzimática
Coagulación sanguínea
Proliferación celular
Equilibrio ácido-base

Tomado de Rico-Lenza 1997³⁴.

Varios trabajos más recientes de revisión indican que, en general, la suplementación de la dieta con calcio puede prevenir la pérdida de MO en los hombres y mujeres ancianos^{6,25,45}, pero no existen pruebas de que disminuya el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis²⁵.

En el metaanálisis de Shea *et al.* publicado en 2002⁴⁶, los autores revisan 15 ensayos controlados sobre la relación entre el calcio, la densidad ósea y el riesgo de fracturas. De éstos, sólo cinco trabajos controlados y aleatorizados estudian la influencia de la suplementación con calcio sobre el riesgo de fractura, y estos estudios muestran que se produce una cierta y no significativa reducción del riesgo en fracturas vertebrales (RR 0,77, IC 95% = 0,54-1,09), y no reducción del riesgo en fracturas no vertebrales (RR = 0,86, IC 95% = 0,43-1,72). En este metaanálisis los autores concluyen que los suplementos de calcio reducen la pérdida de MO después de dos años o más de tratamiento.

En las guías de práctica clínica publicadas por la Asociación Médica Canadiense para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis, consideran, con nivel de evidencia I y grado de recomendación A, que la ingesta de calcio para los hombres mayores de 50 años y mujeres postmenopáusicas debe ser de 1.500 mg/día¹⁴.

En resumen, una dieta rica en calcio es necesaria durante todas las etapas de la vida para asegurar una adecuada masa ósea en los ancianos. Parece estar demostrado que ingestas superiores a los

1.200-1.500 mg son necesarias para prevenir la pérdida de masa ósea en este grupo de edad.

En cuanto a la prevención de fracturas osteoporóticas, en general los resultados de los estudios, aunque contradictorios, sugieren que en las poblaciones con ingestas de calcio medias o altas no existe relación clara entre el consumo de calcio y el riesgo de fractura. Sin embargo, a medida que disminuye la ingesta media de calcio, existe tendencia al incremento de la incidencia de fractura, sobre todo de cadera, y esta tendencia aumenta claramente cuando la ingesta de calcio está por debajo del umbral de 400-500 mg/día¹¹. No está claro que los suplementos con calcio puedan disminuir el riesgo de fracturas.

Vitamina D

El papel de la vitamina D sobre el hueso está plenamente establecido¹¹. Un déficit grave y prolongado de vitamina D produce raquitismo (en la infancia) y osteomalacia, enfermedades óseas metabólicas caracterizadas por disminución de la mineralización del hueso⁶.

Hay que destacar que en el metabolismo de la vitamina D se producen dos hidroxilaciones, la primera producida en el hígado (mediante la 25-hidroxilasa), que da lugar al metabolito más abundante en sangre: 25-(OH)-vitamina D o calcidiol, y la segunda en el riñón, por la acción de la 1-alfa-hidroxilasa, produciéndose el metabolito más potente de la vitamina D: 1-25 (OH)₂-vitamina D; a diferencia de la 25-hidroxilasa, la 1-alfa-hidroxilasa está regulada por distintos factores, entre los que destaca el calcio, fosfato y hormona paratiroidea⁴⁷.

Varios trabajos han mostrado una relación entre la densidad mineral ósea, el déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo en el anciano^{6,48}. Los niveles insuficientes en plasma de vitamina D se han asociado con una reducción de la densidad ósea debida al descenso de la mineralización⁴⁹. Un trabajo realizado por Mezquita-Raya *et al.* en España, al relacionar los niveles de vitamina D con la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas sanas, muestra que un 39% de las mujeres con problemas óseos presentan unos niveles bajos en sangre de 25-OH-vitamina D⁵⁰.

La mayoría de los estudios de intervención contemplan la suplementación con calcio y vitamina

D; sin embargo, debido al diseño de estos estudios no se puede determinar si el beneficio es debido al calcio o a la vitamina D, y los resultados no son concluyentes⁴⁶. Peacock *et al.* en un estudio controlado doble ciego, analizaron el efecto de suplementos de vitamina D y calcio de forma independiente, observando que los suplementos con vitamina D oral tienen un efecto marginal sobre la pérdida de masa ósea, aunque producen una disminución de la PTH sérica similar al grupo suplementado con calcio⁵¹.

En cuanto a la relación que la vitamina D tiene sobre la incidencia de fracturas, el estudio MEDOS refiere cómo los suplementos de vitamina D se asocian a una disminución significativa del riesgo de fractura osteoporótica⁵². Un trabajo realizado en Francia sobre 3.000 mujeres ancianas institucionalizadas muestra que el tratamiento con vitamina D (800 UI/día) y calcio (1,2 g/día) reduce la incidencia de nuevas fracturas de cadera en un 29% y todas la fracturas no vertebrales en un 24%⁵³. Un estudio posterior⁵⁴, controlado doble ciego, utilizando suplementos de vitamina D (700 UI/día) y calcio (500 mg/día), muestra una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de fracturas no vertebrales en el grupo de intervención. En la Guía de Práctica Clínica para la Osteoporosis de la Asociación Médica Canadiense, se considera con nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A el aporte de 800 UI de vitamina D en personas mayores de 50 años, aconsejando utilizar mejor la vitamina D₃ (colecalfiferol) que la vitamina D₂ (ergocalciferol) (nivel de evidencia 2)¹⁴.

Si se evalúa la vitamina D a través de la exposición solar, el estudio MEDOS muestra una disminución significativa del riesgo de fractura en función de la exposición solar directa en todos los países del estudio (test de tendencia: $p < 0,0001$)⁵⁵. En un metaanálisis publicado en 2002, donde se revisan 25 ensayos clínicos, los autores concluyen que el tratamiento con vitamina D reduce la incidencia de fracturas vertebrales y muestra una tendencia a disminuir las no vertebrales⁵⁶.

Existen estudios que no muestran resultados tan claros. Así, un trabajo realizado en Holanda sobre un grupo de población anciana con alta ingesta de calcio, tras la administración de vitamina D (400 UI/día) muestra que no existe una disminución de la incidencia de fracturas⁵⁷. Otro

estudio realizado en Finlandia muestra que una inyección anual de 150.000-300.000 UI de vitamina D reduce significativamente la incidencia de otras fracturas, pero no la de cadera⁵⁸.

En resumen, la vitamina D es esencial para mantener una correcta mineralización del hueso. Se ha mostrado la necesidad de mantener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio para prevenir la pérdida de masa ósea y disminuir la incidencia de fracturas, pero no está claro que la suplementación exclusivamente con vitamina D pueda prevenir las fracturas en general y más concretamente la de cadera, siendo necesario la realización de más estudios y a más largo plazo. La suplementación con calcio y vitamina D en las poblaciones de riesgo podría ser conveniente para prevenir la pérdida de MO y minimizar el riesgo de fractura.

Componente orgánico

Son muchos los nutrientes relacionados con el componente orgánico del hueso, pero se ha limitado el estudio a aquellos cuya implicación sobre el desarrollo y la estructura de la matriz orgánica del hueso es fundamental, como son las proteínas, el cinc y las vitaminas K, B₁₂, B₆, ácido fólico y C.

La importancia que estos nutrientes tienen en la formación ósea está generando un interés creciente, aunque es limitado aún el número de trabajos publicados sobre el tema. Asimismo, en este apartado se han estudiado los lípidos y su relación con el metabolismo óseo, dada la asociación mostrada en recientes estudios entre enfermedad cardiovascular y enfermedad ósea.

Proteínas

Una adecuada ingesta proteica es esencial para el mantenimiento de la síntesis de la matriz ósea⁶. Un aporte suficiente de proteínas en la dieta diaria se ha relacionado positivamente con el aumento de MO en los niños, y se sabe que el aporte insuficiente en la dieta durante la pubertad provoca un pico de MO inadecuado⁵⁹. La malnutrición y sobre todo el déficit proteico contribuye a la aparición de fracturas osteoporóticas, no sólo porque disminuye la MO, sino porque altera la función muscular⁶⁰, lo que provocaría una mayor tendencia a las caídas, y por tanto en una mayor incidencia de fracturas⁶.

En una revisión realizada por Bell y Whiting⁶¹ se refleja que la ingesta de proteínas en un rango normal (en torno a 1 g/kg/día) es beneficiosa para la salud del hueso, sobre todo en el caso de las mujeres, y diferenciando entre proteína animal y vegetal (Tabla IV). En estos seis estudios prospectivos que relacionan la proteína de la dieta con la salud del hueso (masa ósea o incidencia de fractura) en las mujeres americanas, sólo Feskanich *et al.*⁶² muestran un incremento significativo del riesgo de fractura y sólo para ingestas superiores a 95 g/día de proteínas. Los otros cinco estudios, que incluyen sujetos con ingestas proteicas medias de 68 a 70 g/día, muestran que las dietas ricas en proteínas se asocian con una disminución del riesgo de fractura⁶³, un aumento de la DMO⁶⁴ o una reducción de la pérdida de masa ósea⁶⁵⁻⁶⁷.

En otros estudios, sin embargo, el exceso de proteínas en la dieta ha sido considerado como factor de riesgo para la osteoporosis, debido a que una alta ingesta de proteínas provoca una hipercalcemia secundaria a la acidosis metabólica relativa que se produce con este tipo de dietas, lo que se asocia con un aumento de reabsorción ósea y una mayor pérdida de masa ósea^{68,69}. Sería sobre todo la ingesta de proteínas de origen animal la que estaría relacionada con este efecto perjudicial sobre el hueso, ya que las de origen vegetal ricas en aminoácidos básicos contrarrestan la acción hipercalcémica de las de origen animal⁶⁹, aunque la mayor cantidad de fitatos de las de origen vegetal inhibiría la absorción intestinal de calcio.

En resumen, estudios recientes indican que una adecuada ingesta proteica es beneficiosa para la salud del hueso. Los niveles muy altos de consumo proteico, principalmente a base de proteína de origen animal, provocarían disminución de la MO y un aumento del riesgo de fractura. No está claro cuál debe ser el nivel recomendable de ingesta proteica, ni la proporción de proteínas (animal/vegetal) que es la más conveniente para disminuir el riesgo de fracturas. La acción de las proteínas sobre el tejido óseo se llevaría a cabo a varios niveles:

- Síntesis directa de proteínas óseas a partir de los aminoácidos procedentes de la dieta⁶¹.
- El bajo consumo proteico produce un descenso de la absorción intestinal de calcio¹¹.
- Las proteínas aumentan la producción de IGF-1 que estimula directamente la formación ósea¹¹.

Tabla IV. RESUMEN DE ESTUDIOS QUE RELACIONAN PROTEÍNA DIETÉTICA Y SALUD ÓSEA EN MUJERES MAYORES

Estudio	Promislow (2002)	Dawson- Hughes (2002)	Sellmeyer (2001)	Hannan (2000)	Munger (1999)	Feskanich (1996)
Duración (años)	4	3	7	4	3	12
N° sujetos	960	342	1.035	615	32.006	85.900
Sujetos	Cohorte ^a Rancho- Bernardo	Boston (voluntario)	Cohorte Study Osteoporotic Fractures	Cohorte ^a Framingham	WHI (aleatorizado)	Nurses Health Study
Edad	71 (m)	≥65	>65	75(m)	61(m)	46-71
Ingesta proteica (g/día)	71	79	50	68	78	79,6
Ingesta de calcio (mg/día)	985	1.346	853	810	1.150	718
Ratio Ca/proteína	14:1	17:1	17:1	11:1	15:1	9:1
Conclusión	p MO pa MO pv MO	p MO pa MO pv MO	p MO pa RF pv RF	p MO pa MO pv MO	p RF pa RF pv RF	p RF pa RF pv RF

(a) Aunque el estudio incluye hombres y mujeres, sólo se han considerado mujeres.
m, media; p, proteína dietética total; pa, proteína de origen animal; pv, proteína de origen vegetal; MO, masa ósea; RF, riesgo de fractura. Tomado de Bell y Whiting 2002⁶¹.

- La ingesta baja en proteínas favorece una mayor fragilidad en el anciano y mayor tendencia a las caídas por disminución de la capacidad neuromuscular^{6,60}.
- El consumo elevado de proteínas puede aumentar la eliminación de calcio urinario, pero este aspecto puede ser minimizado con una adecuada ingesta de calcio en la dieta⁷⁰.

Lípidos

La importancia que el metabolismo lipídico tiene en la salud del hueso, se ha puesto claramente de manifiesto en los últimos años, debido al incremento notable de la evidencia en torno a la relación existente entre enfermedad cardiovascular y enfermedad osteoporótica. Tanto la enfermedad cardiovascular como la osteoporosis, tienen características semejantes. Ambas son dependientes de la edad y ambas se asocian con deter-

minados hábitos como el fumar, vida sedentaria, y en general con el tipo de vida occidental⁷¹.

La ciencia básica demuestra asociaciones estructurales y funcionales entre el tejido vascular y el tejido óseo. Los osteoblastos y los adipocitos son células que derivan de la misma célula madre pluripotencial mesenquimatosas, y la osteoporosis se asocia con la acumulación de adipocitos en el interior de la médula ósea⁷². La leptina, péptido que se asocia con la regulación de la masa corporal, se sintetiza, además de en los adipocitos, en los osteoblastos humanos y regula cíclicamente su diferenciación. Se ha demostrado que la leptina inhibe la formación ósea por modulación del sistema nervioso simpático³⁰. Otros componentes como la proteína morfogenética del hueso, la proteína gla de la matriz, el óxido nítrico, el colágeno I y las vesículas de la matriz, se han observado tanto en el tejido óseo como en

los vasos arterioescleróticos, y asimismo se han mostrado asociaciones en el patrón genético de enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis⁷¹. A continuación se enumerarán las evidencias en torno a este tema:

1. La peroxidación lipídica, factor clave del papel aterogénico de los lípidos, promueve igualmente la osteoporosis⁷³.
2. La apolipoproteína E4 se ha establecido como factor de riesgo para la arteriosclerosis y enfermedad coronaria, y se ha mostrado como factor de riesgo de fracturas de cadera⁷⁴.
3. Las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y el colesterol HDL se correlacionan de forma negativa y positiva, respectivamente, con la densidad mineral ósea, y los niveles bajos de triglicéridos en plasma se asocian con un aumento del riesgo de fracturas vertebrales⁷⁵.
4. Las estatinas favorecen la formación ósea y se han asociado con un aumento de la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas⁷⁶.
5. Los ácidos grasos monoinsaturados y los poliinsaturados tienen efectos beneficiosos sobre la salud del hueso⁷⁷, pero habría que distinguir según el tipo de poliinsaturados. Así, una dieta rica en ácidos grasos n-6 se asocia con disminución de la formación ósea⁷⁸. El ácido linoleico (18:2, n-6), es precursor a partir del ácido araquidónico de las prostaglandinas y éstas, concretamente la prostaglandina E2, inhiben la formación osteoblástica mediada por el IGF I⁷⁹. Por otra parte, la suplementación con ácidos grasos n-3 puede reducir la pérdida de masa ósea, y contribuir al mantenimiento de una buena salud ósea⁸⁰. Los ácidos grasos monoinsaturados, particularmente el ácido oléico (18:1, n-9) proveniente del aceite de oliva, inhibe la formación de prostaglandinas⁸¹, favoreciendo la formación ósea⁸². Recientemente se ha mostrado en un estudio de casos y controles que el cociente ácidos grasos monoinsaturados/poliinsaturados se asocia con una disminución del riesgo de fractura⁸³.

Cinc

El cinc es el elemento traza más abundante en el hueso y se considera factor importante en el metabolismo del hueso¹¹. En cultivos celulares de tejido óseo, se ha mostrado que el cinc estimula la formación ósea, el crecimiento óseo y la

mineralización, e inhibe fuertemente la reabsorción del hueso⁸⁴. La deficiencia de cinc afecta a la biosíntesis y degradación de todos los tipos de colágeno⁸⁵. En modelos experimentales, la deficiencia dietética de cinc condiciona una reducción de las trabéculas⁸⁶ y defectos importantes en el aparato esquelético, mediados por la inhibición del factor de crecimiento IGF-I⁸⁴.

En estudios sobre seres humanos se ha mostrado una asociación entre la ingesta de cinc y las concentraciones de IGF-1 en las mujeres posmenopáusicas⁸⁷. Asimismo, la deficiencia de cinc se asocia con disminución de la MO y con la osteoporosis posmenopáusica, así como con un aumento del riesgo de fractura⁸⁹. La suplementación dietética con cinc en dosis suprafisiológicas aumenta los parámetros de formación ósea en los hombres sanos⁹⁰.

En resumen, se puede decir que numerosos estudios indican que una adecuada ingesta de cinc es necesaria para el mantenimiento de la normal estructura ósea, y de igual manera, existen pruebas que hacen sospechar que un déficit alimentario de cinc podría favorecer la osteoporosis, así como aumentar el riesgo de fractura.

Vitamina K

Existen numerosos estudios que muestran la influencia de la vitamina K sobre el metabolismo del hueso^{91,92}. La vitamina K es necesaria para la gamma carboxilación de dos proteínas inducidas por la vitamina D en el hueso: la osteocalcina, segregada por los osteoblastos, hidrosoluble y que estimula la mineralización ósea al regular la aposición de los cristales de hidroxapatita⁹³, y la proteína gla de la matriz, hidrófoba, insoluble en plasma, y asociada con la matriz del hueso y del cartílago⁹⁴. En estudios sobre animales se ha comprobado que los suplementos con vitamina K aumentan la absorción intestinal de calcio y su reabsorción a nivel renal, aumentando la masa ósea⁹⁵.

Varios estudios observacionales han mostrado una asociación entre los niveles de ingesta de vitamina K y el riesgo de fractura. Así, en el estudio Framingham se muestra un incremento del riesgo de fractura con bajos niveles de ingesta de vitamina K⁹⁶. En el *Nurses' Health Study* también se observa una relación entre la ingesta de vitamina K y el riesgo de fracturas de cadera⁹⁷. Otras

investigaciones con suplementos de vitamina K han mostrado una disminución de la pérdida de MO y disminución del riesgo de fracturas⁹⁸, aunque en estos estudios no se han tenido en cuenta los niveles de ingesta de calcio y vitamina D.

En resumen, parece claro que existe una relación entre el déficit de ingesta de vitamina K y el riesgo de fractura. Sin embargo, el uso de suplementos de vitamina K para la prevención del riesgo de fractura sólo se recomienda como terapia coadyuvante en las mujeres posmenopáusicas⁹⁹. No obstante, son pocos los estudios que han investigado este tema, pero dado las repercusiones que puede tener en población anciana, donde una alta proporción está sometida a terapia anticoagulante, es indudable que abre perspectivas interesantes para su investigación.

Vitamina B₁₂, vitamina B₆ y ácido fólico

Tanto el ácido fólico como las vitaminas B₁₂ y B₆ intervienen en el metabolismo de la metionina, siendo necesarios para metabolizar la homocisteína, que es tóxica para las células¹⁰⁰. Se ha demostrado dentro de la cohorte del estudio Framingham una asociación directa entre los niveles de homocisteína en sangre y fracturas⁹, sugiriendo estos autores que la concentración de homocisteína en sangre, la cual puede ser modificada mediante intervenciones dietéticas, es un importante factor de riesgo en las fracturas del anciano. Asimismo, se relaciona a la homocisteína como factor predictivo de fractura de cadera en ancianos¹⁰¹.

Estas conclusiones inducen a pensar que los déficits de las vitaminas implicadas en el metabolismo de la homocisteína podrían estar relacionados de forma indirecta con las fracturas del anciano.

Vitamina C

El 90-95% del peso del componente orgánico de la matriz ósea lo constituyen las fibras de colágeno tipo I¹⁷. El ácido ascórbico es necesario para la hidroxilación de la prolina y lisina del procolágeno y para estabilizar la hidroxiprolina en la estructura en triple hélice del colágeno¹⁰², e interviene en la formación de piridinolina para impedir su excesiva acumulación extracelular, lo que provocaría una anormal rigidez y disminución de la elasticidad del hueso¹⁰³.

La vitamina C promueve junto con la vitamina D la expresión de la fosfatasa alcalina, y por tanto la mineralización, y actúa a través del TGF, para estimular la diferenciación de los osteoblastos y la formación ósea¹⁰⁴. Igualmente, se ha demostrado que juega un papel fundamental en la osteoclastogénesis mediante la inducción del RNA_m¹⁰⁵.

El escorbuto determina una disminución importante de la síntesis de colágeno, con disminución del tamaño y número de las trabéculas óseas, así como una desorganización de las mismas, y una disminución de la diferenciación de los osteoblastos¹⁰⁴. Se ha mostrado que existe un descenso marcado de vitamina C y otros antioxidantes en el plasma de las mujeres ancianas osteoporóticas. Asimismo, existen varios trabajos que asocian una alta ingesta de vitamina C con un aumento de la densidad mineral ósea^{106,107}, e igualmente se ha visto cómo el aporte de suplementos de vitamina C aumenta la densidad mineral ósea, especialmente entre aquellas mujeres que toman suplementos de calcio y terapia hormonal sustitutiva¹⁰⁸; en cambio, otros asocian el consumo de suplementos de vitamina C con aumentos de masa ósea solamente en las mujeres que nunca han seguido este tipo de terapia hormonal¹⁰⁹.

En cuanto a la influencia que la vitamina C tiene sobre el riesgo de fracturas, se ha mostrado que una ingesta baja de vitamina C aumenta hasta cinco veces el riesgo de fractura en las fumadoras¹⁰, y que los niveles séricos altos de vitamina C se asocian con un descenso de la prevalencia de fracturas en las mujeres posmenopáusicas fumadoras¹⁰⁷, así como que niveles bajos de vitamina C sérica se relacionan con un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas¹¹⁰.

Otros estudios, sin embargo, refieren resultados contrarios, al asociar ingestas altas¹¹¹, o concentraciones séricas elevadas de vitamina C¹¹² con un aumento del riesgo de fractura. Se justifican estos resultados porque el aumento de vitamina C se asocia con un aumento del consumo de frutas y verduras, que a su vez disminuye la biodisponibilidad del calcio.

En resumen, la vitamina C es fundamental para la correcta formación del colágeno de la matriz ósea. Hay estudios que muestran la necesidad de una ingesta adecuada de vitamina C para el mantenimiento de la MO y otros que relacionan

el déficit sérico de vitamina C con el riesgo de fracturas, sobre todo en mujeres fumadoras. Sin embargo, aunque las pruebas son claras, los trabajos son todavía escasos, y son necesarios más estudios que profundicen en el tema.

Como conclusión se puede decir que la influencia que la nutrición tiene sobre la enfermedad osteoporótica es importante y que lejos de estar suficientemente estudiada, cada día se abren mayores

perspectivas. La demostración de asociaciones entre determinados nutrientes y la osteoporosis o fracturas osteoporóticas podría influir en el desarrollo de medidas encaminadas a mejorar la situación nutricional de los grupos de riesgo, preservar la salud ósea y ayudar a prevenir este gran problema. Las actuaciones sobre la dieta y los aspectos relacionados con el estilo de vida son *a priori* de bajo coste y presentan importantes expectativas para la consecución de este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO 2003, Ginebra.
2. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359:1761-7.
3. European Commission. Report on osteoporosis in the European Community - Action on prevention. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities 1998: 112.
4. Díez Pérez A, Puig Manresa J, Martínez Izquierdo MT, Guelar Grimberg AM, Cucurull Canosa J, Mellibovsky L. Aproximación a los costos de la fractura osteoporótica de fémur en España. *Med Clin (Barc)*. 1989; 92: 721-3.
5. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993; 94: 646-50.
6. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr* 2001; 4: 547-59.
7. Kaptoge S, Welch A, McTaggart A, et al. Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of age. *Osteoporos Int*. 2003; 14: 418-25.
8. Espallargués M, Estrada MD, Solá M, Sampietro-Colom L, Del Río L, Granados A. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura. *AATM*, 1-20. Barcelona 2001.
9. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Eng J Med*. 2004; 350: 2042-9.
10. Melhus H, Michaëlsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of fracture. *J Bone Miner Res*. 1999; 14: 129-35.
11. Tucker KL. Dietary intake and bone status with aging. *Curr Pharm Des*. 2003; 9: 2687-704.
12. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001; 285: 785-95.
13. Jodar Gimeno E, Martínez-Díaz Guerra G, Hawkins Carranza F. Osteoporosis: clasificación, factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas. En: Escobar-Jiménez F, Hawkins F. *Alteraciones del Metabolismo Mineral en Endocrinología*. Aula Médica, 9-17. Madrid 2002.
14. Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002; 167 (10 suppl): s1- s34.
15. Cummings SR, Bates D, Black DM. Utilización clínica de la densitometría ósea. *JAMA*. 2003; 12: 115-23.
16. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. WHO, 59. Ginebra 1998.
17. Prieto S. Bioquímica y Fisiología del hueso. En: Tresguerres JA, Aguilar-Benítez de Lugo E, Devesa-Múgica J, Moreno-Esteban B (eds). *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. (Vol II). Síntesis, 1865-92. Madrid 2000.
18. Rodan GA, Rodan SB. The cells of bone. En: Riggs L, Melton III (eds). *Osteoporosis: Aetiology, Diagnosis and Management*. 2^a ed. Mayo Foundation. Lipincort- Raven, 1- 40. Philadelphia 1995.
19. Boskey AL. Mineral-matrix interactions in bone and cartilage. *Clinic Orthop* 1992; 281: 244-74.
20. Robey PG. Biochemistry of bone. En: Riggs L, Melton III LJ (eds). *Osteoporosis: Aetiology, Diagnosis and Management*. 2^a ed. Mayo Foundation. Lipincort- Raven, 41-66. Philadelphia 1995.
21. Peck WA, Woods WL. Las células del hueso. En: Riggs BL, Melton III LJ. *Osteoporosis: Etiología, diagnóstico y tratamiento*. Raven Press, 1-47. Nueva York 1989
22. Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada. El hueso. Estructura y fisiología. En: Díaz-Curiel M, Gil-Hernández A, Mataix-Verdú J (coordinadores). *Nutrición y Salud ósea*. Puleva Food, 10-22. Granada 2004
23. Anderson HC. Mechanism of mineral formation in bone. *Lab Invest*. 1989; 60: 320-80.
24. Dempster DW. The pathophysiology of bone loss. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19: 259-79.
25. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 526-32.

26. Harvey N, Arden N. The epidemiology of osteoporotic fractures. *CPD Clinical Biochemistry*. 2003; 5: 35-40.
27. Harada SI, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003; 423: 349-55.
28. Dempster DW. The pathophysiology of bone loss. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19: 259-79.
29. Heaney RP. The Bone Remodelling Transient: Interpreting Interventions Involving Bone-related Nutrients. *Nutr Rev*. 2001; 59: 327-34.
30. Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet*. 2003; 362: 1572-1574.
31. Jodar Gimeno E, Martínez-Díaz Guerra G, Hawkins Carranza F. Osteoporosis: clasificación, factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas. En: Escobar-Jiménez F et Hawkins F. *Alteraciones del Metabolismo Mineral en Endocrinología*. Aula Médica, 9-17. Madrid 2002.
32. Pollitzer WS, Anderson JJB. Ethnic and genetic difference in bone mass: a review with a hereditary VS Environmental perspective. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50: 1244-59.
33. Neer RM. Calcium and inorganic phosphate homeostasis. En: De Groot LJ, Besser GM, Cahill FG (eds). *Endocrinology*, vol 2, 2ª ed. Saunders, 927-53. Filadelfia 1989
34. Rico-Lenza H. Bases y principios del tratamiento farmacológico de las enfermedades óseas metabólicas. *Medicine*. 1997; 7: 3255-8.
35. Nieves JW. Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19: 321-35.
36. Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense de Madrid. *Ingestas recomendadas para población española*. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 1994.
37. Arbonés G, Carvajal A, Gonzalvo B, et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo trabajo «Salud pública» de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutr Hosp*. 2003; 18: 109-37.
38. Institute of Medicine. *Dietary Reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*. National Academy Press. Washington DC 1997.
39. Matkovic V. Calcium Intake and peak bone mass. *N Engl J Med*. 1992; 327: 119-20.
40. Dawson-Hughes B, Dallal GR, Krall EA. Effect of vitamin D supplementation on overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Inter Med*. 1991; 115: 505-12.
41. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr*. 2000; 19: 83S-99S.
42. Looker AC, Harris TB, Madans JH, Sempos CT. Dietary calcium and hip fracture risk: the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Osteoporos Int*. 1993; 3: 177- 84 .
43. Feskanich D, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health*. 1997; 87: 992-7.
44. Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone*. 1999; 24: 279-90.
45. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med*. 2006; 119: 777-85.
46. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, et al. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr Rev*. 2002; 23: 552-9.
47. Strewler GJ. Metabolismo Mineral y Enfermedad ósea metabólica. En: Greenspan FS, Strewler GJ (ed). *Endocrinología Básica y Clínica. El Manual Moderno* 299-360. México 1998.
48. Scharla SH, Scheidt-Nave C, Leidig G. Lower serum 25-hidroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996; 104: 289-92.
49. Simon J, Leboff M, Wright J, Glowacki J. Fractures in the elderly and vitamin D. *J Nutr Health & Aging*. 2002; 6:406-12.
50. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, López-Rodríguez F, Torres-Vela E. Relation between vitamin D insufficiency, bone density and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 1408-15.
51. Peacock M, Guangda L, Carey M et al. Effect of calcium or 25-OH vitamin D₃ dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3011- 9.
52. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B. Evidence for the efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ*. 1992; 305: 1124-8.
53. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium for prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1637-42.
54. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997; 337: 670-6.
55. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for Hip fracture in European women: The MEDOS Study. *J Bone Min Res*. 1995; 10: 1802-9.

56. Papadimitripoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002; 23: 560-9.
57. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trials. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 400-6.
58. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injections of vitamin D and fractures of aged bone. *Calcif Tissue Int.* 1992; 51: 105-10.
59. Weaver CM, Peacock M, Johnston CC. Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. 84: 1839-43.
60. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, Bonjour JP. Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine.* 2001; 68: 383-92.
61. Bell J, Whiting SJ. Elderly women need dietary protein to maintain bone mass. *Nutri Rev.* 2002; 60: 337-41.
62. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 472-9.
63. Munger RG, Cerham JR, Chiu B. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 147-52.
64. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001; 72: 118-22.
65. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 773-9.
66. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 2504-12.
67. Promislow J, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Protein consumption and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 636-44.
68. Bushinsky DA, Parker WR, Alexander KM, Krieger NS. Metabolic but not respiratory, acidosis increases bone PGE (2) levels and calcium release. *Am J Physiol Renal Fluid electrolyte Physiol;* 281: F1058-F1066.
69. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women : relation to consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontology.* 2000; 55A: M585-M92.
70. Dawson-Hughes B. Interaction of dietary calcium and protein in bone health in humans. *J Nutr.* 2003; 133: 852S-4S.
71. Qi L, Shen H, Ordovás JM. Hearts and bones. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003; 13: 165- 74.
72. García-Muriana FJ. Bases moleculares de la patología ósea. En: Díaz-Curiel M, Gil-Hernández A, Mataix-Verdú J (coordinadores). *Nutrición y Salud ósea. Puleva Food*, 7-56. Granada. 2004.
73. Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 2067-78.
74. Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR. Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk. *The Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res.* 1999; 14: 1175-81.
75. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J.* 2002; 49: 211-7.
76. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 2000; 283: 3211- 6.
77. Albertazzi P, Coupland K. Polyunsaturated fatty acids. Is there a role in postmenopausal osteoporosis prevention. *Maturitas.* 2002; 42: 13-22.
78. Watkins BA, Shen CL, Allen KG, Seifert MF. Dietary (n-3) and (n-6) polyunsaturated and acetylsalicylic acid alters ex vivo PGE2 biosynthesis, tissue IGF-I levels, and bone morphometry in chicks. *J Bone Miner Res;* 11: 1321-32.
79. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of biphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003; 9: 2643-58.
80. Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF et al. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutrition Journal.* 2007; 6: 2-10.
81. De la Puerta R, Maestro-Duran R, Hoult JRS. Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem Pharmacol.* 1999; 57: 445-9.
82. Trichopoulou A, Georgiou E, Bassiakos Y, et al. Energy intake and monounsaturated fat in relation to bone mineral density among women and men in Greece. *Prev Med.* 2000; 26: 395-400.
83. Martínez-Ramírez MJ, Palma S, Martínez-González MA, Delgado-Martínez AD, De la Fuente C, Delgado-Rodríguez M. Dietary fat intake and the risk of osteoporotic fractures in the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2007. En prensa.

84. Rossi L, Migliaccio S, Corsi A, et al. Reduced growth and skeletal changes in zinc-deficient growth plate activity and inanition. *J Nutr.* 2001; 131: 1142-6.
85. Bremner I, Bealitie JH. Cooper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions. *Proc Nutr Soc.* 1995; 54: 489-99.
86. Eberle J, Schmidmayer S, Erben RG, Stangassinger M, Roth HP. Skeletal effects of zinc deficiency in growing rats. *J Trace Elem Med Biol.* 1999; 13: 21-6.
87. Devine A, Rosen C, Mohan S, Baylink D, Prince R. Effects of zinc and other nutritional factors on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 200-6.
88. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA. Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner.* 1988; 4: 265-77.
89. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmstahl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int.* 1998; 8: 333-40.
90. Peretz A, Papadopoulos T, Willems D, et al. Zinc supplementation increases bone alkaline phosphatase in healthy men. *J Trace Elem Med Biol.* 2001; 15: 175-8.
91. Bugel S. Vitamin K and bone health. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62: 839-43.
92. Zittermann A. Effects of vitamin K on calcium and bone metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001; 4: 483-7.
93. Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr.* 2000; 130: 1877-80.
94. Olson RE. Osteoporosis and vitamin K intake. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1031-2.
95. Iwamoto J, Yeh JK, Takeda T, Ichimura S, Sato Y. Comparative effects of vitamin K and vitamin D supplementation on prevention of osteopenia in calcium-deficient young rats. *Bone.* 2003; 33: 557-66.
96. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1201-8.
97. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fracture in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 74-9.
98. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone density in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 512-21.
99. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 512-6.
100. Finkelstein JD. Homocysteine: a history in progress. *Nutr Rev.* 2000; 58: 193-204.
101. Pérez-Castrillón JL, Arranz-Peña ML, Luis DD. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1027-30.
102. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 1135S-40S.
103. Kuroyanagi M, Shimamura E, Kim M, Arakawa N, Fujiwara, Otsuka M. Effects of L-ascorbic acid on lysyl oxidase in the formation of collagen cross-links. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002; 66: 2077-82.
104. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1523-32.
105. Otsuka E, Kato Y, Hirose S, Hagiwara H. Role of ascorbic acid in the osteoclast formation: induction of osteoclast differentiation factor with formation of the extracellular collagen matrix. *Endocrinology.* 2000; 141: 3006-11.
106. Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density from the PEPI study. *Calcif Tissue Int.* 1998; 63: 183-9.
107. Simon JA, Hudes ES. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fracture among US adults. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 427-33.
108. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 135-40.
109. Leveille SG, LaCroix AZ, Koepsell TD, Beresford SA, Van Belle G, Buchner DM. Dietary vitamin C and bone mineral density in postmenopausal women in Washington State, USA. *J Epidemiol Community Health.* 1997; 51: 479-85.
110. Martínez-Ramírez MJ, Palma S, Delgado-Martínez AD, Martínez-González MA, De la Fuente C, Delgado-Rodríguez M. Hydrosoluble vitamins and risk of osteoporotic fracture. A case-control study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007. En prensa.
111. Michaëlsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sörensen S, Wolk A, Bergström R, Ljunghall S. Diet and Hip Fracture Risk: A Case-Control Study. Study Group the multiple risk survey on Swedish Women for eating assessment. *Int J Epidemiol.* 1995; 24: 771-82.
112. Lumbers M, New SA, Gibson S, Murphy MC. Nutritional status in elderly female hip fracture patients: comparison with an aged matched home living group attending day centres. *Br J Nutr.* 2001; 85: 733-40.