

Curso precongreso de Gastroenterología y Nutrición
Semana Nacional de Gastroenterología 2018



Nutrición en Gastroenterología: aspectos clínicos y dietéticos



Dra. Pilar Milke García
Lic. Nut. Alan Espinosa Marrón
Dr. José Antonio Leyva Islas

NUTRICIÓN Y GASTROENTEROLOGÍA: ASPECTOS CLÍNICOS Y DIETÉTICOS

Curso Precongreso de
Gastroenterología y Nutrición
Semana Nacional de Gastroenterología 2018

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.
Lic. Nut. Alan Espinosa Marrón
Dr. José Antonio Leyva Islas

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2016/17732

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.
Lic. Nut. Alan Espinosa Marrón
Dr. José Antonio Leyva Islas

Nutrición en Gastroenterología: aspectos clínicos y dietéticos es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.
La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel. 5639 7052
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 300 ejemplares.

1ª edición
© 2018, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-465-0

Editado y publicado con la autorización
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (AMG) por:
AM EDITORES, S.A. DE C.V., a través de su sello registrado CLAVE EDITORIAL.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO
Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz
y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Armando Cervantes Moreno, Vanesa Alejandra Vázquez Fuentes,
Paulina Cordero Mote, Laura Isabel Soler Navarro y Adriana Cárdenas Ocampo

CORRECCIÓN DE ESTILO
Adriana Guerrero Tinoco

PREPrensa
José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109 Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120
Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279
ame@ameditores.com
www.ameditores.com

PRÓLOGO

La alimentación es un aspecto fundamental para cualquier ser vivo. Garantiza la continuidad de la vida en un organismo sano. Y en el ser humano es mucho más que eso: es un medio para socializar, celebrar, disfrutar e incluso, negociar. Las reglas para procurar una buena alimentación parecerían sencillas: “mucho de lo bueno” y “poco de lo malo”. Sin embargo, ¿qué alimento es “malo”? ¿En términos de qué?. Tampoco se puede reducir algo que tiene tantos matices, tantas aristas, a dos simples términos, siendo que hay una infinidad de alimentos y que, a su vez, contienen tantos nutrimentos con tantas funciones. De esta forma, el proceso de la nutrición o incorporación de nutrimentos a las células para mantener muchas de las funciones vitales del organismo resulta un fenómeno sumamente complejo en el que interactúan estructuras anatómicas, enzimas, hormonas, transportadores e incluso –como recientemente se ha descrito- receptores nucleares que inducen expresión de genes que regulan una multiplicidad de funciones.

Cuando el organismo enferma estos procesos se ven afectados. Dependiendo de la fisiopatología de la enfermedad o de su tratamiento médico o quirúrgico se producen alteraciones anatómicas, fisiológicas y metabólicas que no sólo inciden en la salud del individuo y condicionan la aparición de complicaciones u otras enfermedades, sino que por lo general afectan el estado de nutrición o, cuando menos, el metabolismo. Es, por tanto, tan importante conocer la fisiopatología de las enfermedades para, de esa forma, poder implementar una terapia nutricia adecuada que permita corregir las alteraciones en la medida de lo posible, reponer las pérdidas, mejorar el proceso de una enfermedad y la calidad de vida o, incluso, constituir el propio tratamiento de la enfermedad, como en el caso de la enfermedad celiaca.

Tradicionalmente se ha visualizado al aparato digestivo como la vía de entrada y procesamiento de alimentos, por lo que cualquier irrupción en su funcionamiento puede desencadenar alteraciones en la digestión, absorción o metabolismo de nutrimentos, algo que lógicamente altera el estado de nutrición de un individuo. Con el avance de las técnicas de laboratorio se han descrito muchas más funciones e interacciones con otros órganos y sistemas que confirman la existencia de redes de comunicación internas extensísimas y del mayor grado de complejidad. El panorama, como se aprecia, es vastísimo.

La obra que está en sus manos, querido lector, es el fruto de la experiencia clínica de nutriólogos y médicos sobre temas relacionados con las enfermedades que se estudian y tratan por la Gastroenterología. Los autores y editores intentamos que esta información fuera clara y concisa en los capítulos teóricos, y práctica y fácilmente implementable en los capítulos relativos a las modificaciones dietéticas para tratar a los pacientes con enfermedades de tubo digestivo, hígado y páncreas. Si la información aquí expuesta sirve para mejorar el tratamiento de un paciente y, por supuesto, su estado de nutrición, habrá cumplido con su propósito.

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.
Lic. Nut. Alan Espinosa Marrón
Dr. José Antonio Leyva Islas

DIRECTORES DE CURSO

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.

Investigadora en Ciencias Médicas B

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

Lic. Nut. Alan Espinosa Marrón

Investigador Voluntario

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

Dr. José Antonio Leyva Islas

Jefe del Servicio de Apoyo Nutricio

Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE

Ciudad de México, México

LISTA DE AUTORES

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Hospital Ángeles del Pedregal

Ciudad de México, México

Dra. Alejandra Altamirano

Departamento del Neurogastroenteología y Motilidad Gastrointestinal del Instituto

Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava

Investigadora

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

Humberto Arenas Márquez

Jefe de la Unidad de Práctica Integrada en Falla Intestinal

Zapopan, Jalisco

Dr. Diego Arenas Moya

Presidente del Colegio Mexicano de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional
Secretario de FELANPE

Director de la sección iberolatinoamericana (ILAS) de ASPEN

Director de Medicina Funcional y Nutrición Clínica en SANVITE, Guadalajara, Jalisco

L.N. María Fernanda Cabrer Rosales

Licenciada en Nutrición Humana. Ayudante de investigador

Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Ciudad de México

Dra. Alejandra Cacho Rodríguez

Dra. Ana María Calderón de la Barca

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

Dr. Daniel A. Calle Rodas

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora

Investigadora

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Diego Luis Carrillo Pérez

Departamento de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento del Neurogastroenteología y Motilidad Gastrointestinal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. Melisa Kenneth Delgado Bautista

Investigadora asistente

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

L.N. Alan Espinosa Marrón

Investigador en la Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Dra. María Fernanda García Cedillo

Clínica de Motilidad Gastrointestinal
Investigadoras Asistentes del Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. José Alberto González Regueiro

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología

Dra. Solange Heller Rouassant

Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Práctica privada

María Fernanda Huerta de la Torre

Investigadora asistente

Lic. Nut. Rebeca Kababie Ameo

Profesora adjunta del servicio de Apoyo Metabólico Nutricio
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en Pediatría

Dr. Alessandro Laviano

Department of Clinical Medicine.
Department of Molecular and Clinical Medicine Sapienza University
Rome, Italy

Dr. José Antonio Leyva

Jefe del Servicio de Apoyo Nutricio
Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE

Dr. José Antonio Leyva Islas

Jefe del Servicio de Apoyo Nutricio
Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE

Dra. Pilar Martínez Matsumoto

Residente
Servicio de Nutriología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Isabel Martinez del Rio Requejo

Jefe de la División de Nutrición
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

Lic. Nut. Virginia Martínez Roque

Departamento de Nutrición

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Lic. Nut. Georgina Medina Reynoso

Investigadora voluntaria

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Dra. María Esther Mejía León

Universidad Autónoma de Baja California

Dr. Miguel Ángel Mendoza Navarrete

Médico adjunto a la Unidad de Práctica Integrada en Falla Intestinal SANVITE

Hospital San Javier

Dra. María del Pilar Milke García

Investigadora en Ciencias Médicas B

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Dr. Segundo Morán Villota

Investigador titular

Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología

Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS

Dra. Angélica Moreno Enríquez

Profesor e investigador de tiempo completo, Escuela de Ciencias de la Salud

Universidad Marista de Mérida

Dra. Sofía Mercedes Narváez Chávez

Dr. Fidel López Verdugo

Dra. Isela Núñez Barrera

Nutrióloga adscrita al Servicio de Nutrición

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Dra. Sandra Núñez Barrera

Médico adscrito al Departamento de Endoscopia
Hospital Ángeles Puebla

Dra. Irma Zazil Olivares Sandoval

Nutrióloga adscrita a la Unidad de Genética de la Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría

Lic. Nut. Denisse Ornelas Camacho

Adscrita al servicio de Nutrición Clínica en SANVITE, Guadalajara, Jalisco

M. en Nut. Clin. Alejandra Plascencia Gaitán

Jefe de Nutrición Clínica en SANVITE, Guadalajara, Jalisco

Dr. Alonso Romo Romo

Nutriólogo adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Lic. Nut. Aquiles Rubio Blancas

Investigador voluntario
Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dr. Alberto Rubio Tapia, MD.

Division of Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, USA

Dr. Jesús Alejandro Ruiz Manríquez

Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Lic.Nut. Itzel Salcedo Grajales

Investigadora voluntaria
Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Dra. Erika Guadalupe Salgado Parra

Residente del Departamento de Gastroenterología
Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE

Dr. Rodrigo Sigala Robles

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Gonzalo Manuel Torres Villalobos

Jefe del Departamento de Cirugía de Mínima Invasión y del Departamento de Cirugía Experimental
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Gustavo Varela Fascinetto

Jefe del Departamento de Trasplantes
Director del Programa de Trasplante Hepático
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Elisa Villasana Eguiluz

Médico voluntario
Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE

Dra. María del Consuelo Velázquez Alva

Profesora Investigadora del Departamento de Atención a la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco
Ciudad de México, México

ÍNDICE DE CONTENIDO

- 21 Evaluación del estado de nutrición y técnicas de composición corporal en enfermedades gastrointestinales**
Dra. María del Consuelo Velázquez Alva
Dra. María Fernanda Cabrer Rosales
- 33 Utilidad de las pruebas funcionales no invasivas en nutrición clínica: calorimetría indirecta y pruebas de aliento**
Dr. Segundo Morán Villota
- Hunger regulation, anorexia and weight loss**
- 43** Dra. Alessandro Laviano
Lic. Nut. Alan Espinosa Morrón
Dra. María del Pilar Milke García
- Composición corporal y gasto energético en diferentes tipos de neoplasias**
- 47** Mtra. Virginia Martínez Roque
Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava
- Abordaje de las diarreas en niños: causas, diagnósticos y tratamiento**
- 53** Dra. Solange Heller Rouassant
- Errores innatos del metabolismo con involucramiento hepático y su tratamiento dietético**
- 69** Dra. Irma Zazil Olivares Sandoval
- Otros errores innatos del metabolismo con manifestaciones hepáticas**
- 81** Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava
- 95 Trasplante hepático en niños: selección, preparación y cuidado nutricional**
Dr. Gustavo Varela Fascinetto
Dra. Isela Núñez Barrera
Dra. Sandra Núñez Barrera

- 117 La dieta FODMAP: ¿La panacea en el paciente con síndrome de intestino irritable? Una evaluación crítica basada en experiencia**
Dr. Enrique Coss Adame
Dra. Alejandra Altamirano
- 125 Intolerancia a lactosa. ¿Algo más que lactasa?**
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
- 131 Enfermedades relacionadas con el consumo de trigo. No es sólo la enfermedad celiaca. No es sólo el gluten**
Alberto Rubio Tapia, MD
- 139 Enfermedades relacionadas con el consumo de trigo: no sólo es la enfermedad celiaca, ni tampoco sólo el gluten**
Dra. Ana María Calderón de la Barca
Dr. Rodrigo Sigala Robles
Dra. María Esther Mejía León
- 157 Enfermedades relacionadas con el consumo de gluten. No es sólo la enfermedad celiaca. No es sólo el gluten**
Dra. María del Pilar Milke García, N.C.
- 161 Terapia nutricional en la falla hepática aguda**
Dr. José Antonio Leyva Islas
Dra. Elisa Villasana Eguiluz
- 171 Prevención de toxicidad hepática por apoyo nutricional**
Dra. Erika Guadalupe Salgado Parra
- 181 Translocación bacteriana**
Dr. José Antonio Leyva
Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora
Dra. María del Pilar Milke García
- 191 Tratamiento Quirúrgico de la Obesidad**
Dr. Gonzalo Manuel Torres Villalobos
Dra. Sofía Mercedes Narváez Chávez
Dr. Fidel López Verdugo

201 Alteraciones fisiológicas y metabólicas de la cirugía digestiva

Dr. Diego Arenas Moya
M. en Nut. Clin. Alejandra Plascencia Gaitán
Lic. Nut. Denisse Ornelas Camacho

223 Falla intestinal e intestino corto

Dr. Humberto Arenas Márquez
Dra. Alejandra Cacho Rodríguez
Dr. Miguel Ángel Mendoza Navarrete

239 Probióticos

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

247 Arginina

Dra. Isabel Martínez del Río Requejo
Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora
Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava³

257 Papel de la glutamina en el metabolismo y en el apoyo nutricional en enfermedades hepáticas: su patogénesis en la encefalopatía hepática

Dr. Daniel A. Calle Rodas
Dr. José Alberto González Regueiro
Dr. Aldo Torre Delgadillo

265 Edulcorantes energéticos y no energéticos: utilidad y efectos secundarios

Dr. Alonso Romo Romo

281 Cúrcuma, jengibre y vitamina E

Lic. Nut. Rebeca Kababie Ameo

291 Hidratación en el paciente con cirrosis hepática

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez
Dr. Jesús Alejandro Ruiz Manríquez

301 Principios del cálculo dietético

Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava
Dra. María del Pilar Milke García

- 319 Dietas modificadas en consistencia y químicamente**
Lic.Nut. Itzel Salcedo Grajales
Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora
- 331 Dietas vegetarianas: ¿existe alguna aplicación clínica?**
L.N. Alan Espinosa Marrón
Dra. Angélica Moreno Enríquez
- 343 Dieta DASH: indicaciones y formulación**
Dra. Lilia Castillo Martínez
Dra. Pilar Martínez Matsumoto
- 353 Dieta mediterránea y dieta TLC**
Lic. Nut. Aquiles Rubio Blancas
Lic. Nut. Georgina Medina Reynoso
- 369 Dieta FODMAP**
Dra. María Fernanda García Cedillo
Dra. María Fernanda Huerta de la Torre
Dra. Melisa Kenneth Delgado Bautista
- 379 Dieta en cirrosis hepática**
Dra. María del Pilar Milke García, N.C.

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN Y TÉCNICAS DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Dra. María del Consuelo Velázquez Alva¹
L.N. María Fernanda Cabrer Rosales²

¹Profesora Investigadora del Departamento de Atención a la Salud

²Licenciada en Nutrición Humana

Ayudante de investigador

^{1,2}Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco, Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN

La evaluación del estado de nutrición constituye una actividad clínica a través de la cual se obtiene información relacionada con indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos, inmunológicos, dietéticos y de estilo de vida, con el fin de realizar un diagnóstico de la situación nutricional del paciente y de esta forma, poder decidir el inicio de un esquema de apoyo nutricional en caso de desnutrición o riesgo de desnutrición antes de que el paciente reciba tratamiento médico o quirúrgico. La desnutrición se puede definir como “el estado resultante de la disminución en la ingestión de nutrientes y aumento en su gasto que reduce, en consecuencia, la masa libre de grasa y la masa celular corporal, lo que produce efectos adversos que se asocian a la enfermedad específica que los produjo” (1).

El criterio para el diagnóstico de desnutrición definido por la Declaración de Consenso de ESPEN (European Parenteral and Enteral Nutrition) y por la Academia de Nutrición y Dietética (2) se centra en la presencia de inflamación y en su asociación con diversos factores etiológicos: inanición, enfermedad crónica, enfermedad o lesión aguda.

Del mismo modo, ASPEN (American Parenteral and Enteral Nutrition) resume los criterios necesarios para la definición de desnutrición (Cuadro 1). Adicionalmente es importante considerar la presencia de pobre cicatrización de heridas y el desarrollo de úlceras de decúbito en aquellos pacientes con padecimientos crónicos y encamados por largo tiempo.

Actualmente las sociedades internacionales de nutrición clínica han consensuado el diagnóstico de desnutrición a través de una clasificación crucial para el entendimiento de la complejidad relacionada a la planificación, tanto del diagnóstico como del tratamiento nutricional, y que se presenta en el Cuadro 2 (3).

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de desnutrición

1.	Ingestión energética disminuida.
2.	Pérdida involuntaria del peso corporal.
3.	Pérdida de masa muscular (sarcopenia)
4.	Disminución de la grasa subcutánea.
5.	Acumulación de fluidos (edema).
6.	Pérdida de fuerza muscular (dinapenia)

Modificado de White JV, Guenter P, Jensen G et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). JPEN J Parenter Enter Nutr. 2012; 36:275-283.

Cuadro 2. Clasificación de conceptos de nutrición clínica

I. Desnutrición

Desnutrición relacionada a enfermedad (DRE) con inflamación.

- DRE con inflamación es sinónimo de caquexia.
 - Caquexia del cáncer u otras formas de caquexia.
 - Enfermedades agudas o lesiones relacionadas con desnutrición.

DRE sin inflamación es sinónimo de DRE sin caquexia

Desnutrición sin enfermedad sinónimo: no DRE.

- Hambre relacionada a desnutrición.
- Desnutrición relacionada a factores socioeconómicos o psicológicos.

II. Sarcopenia

III. Fragilidad

IV. Sobrepeso, obesidad, obesidad sarcopénica, obesidad central

V. Anormalidades de micronutrientes: excesos y deficiencias

VI. Síndrome de realimentación

Adaptado de: ESPEN Guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017; 36: 49-64.

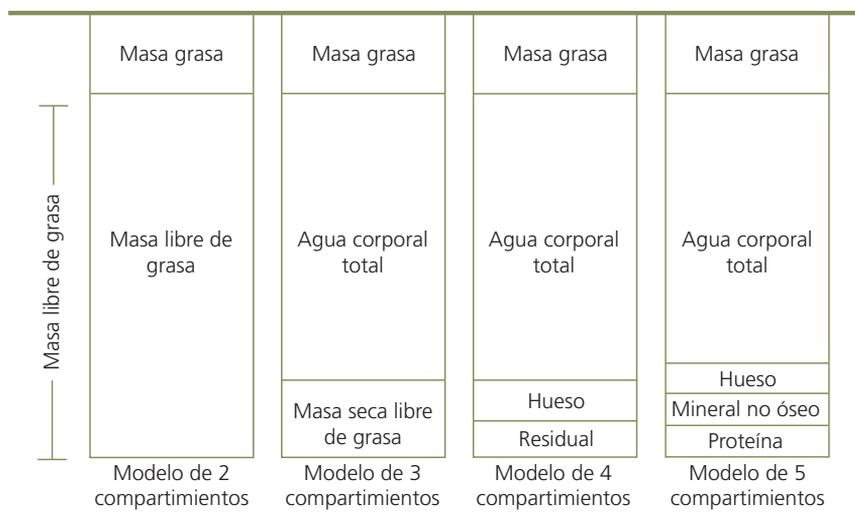
COMPOSICIÓN CORPORAL

El estudio de la composición corporal se puede realizar a nivel atómico, molecular, celular, tisular, de sistemas y corporal total a través de distintas técnicas de medición. En el análisis molecular, por ejemplo, se agrupan las moléculas que comparten diver-

sas características en compartimentos separados, dando lugar a distintos modelos que a su vez están conformados por diversos compartimentos (4).

El modelo clásico de dos compartimentos se encuentra formado por la masa grasa ("Fat Mass", FM), y por la masa libre de grasa ("Fat Free Mass", FFM) y es el que tiene mayor utilidad y aplicación en el área clínica (Figura 1). La masa grasa incluye todos los lípidos que son extraíbles con un solvente, tanto del tejido graso como de otros tejidos (ácidos grasos, triglicéridos y fosfolípidos). Dentro de la masa libre de grasa, se incluye la masa muscular esquelética, la masa ósea y el agua corporal total, así como una pequeña cantidad de lípidos estructurales que forman parte de las membranas celulares (5).

Figura 1. Modelos de composición corporal usados y sus respectivos componentes



Fuente: Heymsfield SB, Wang ZM, Withers RT. Multicomponent Molecular Level Models of Body Composition Analysis. In: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG. Human Body Composition. IL: Human Kinetics, 1996:129-147.

DESNUTRICIÓN EN ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Existen diferentes causas de desnutrición en pacientes con diversos padecimientos gastrointestinales como los que se enlistan a continuación:

- Enfermedad ácido péptica.
- Síndromes de malabsorción intestinal deficiente:
 - Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
 - Enteritis crónica por radiación.
- Cirrosis hepática.
- Pancreatitis crónica.
- Neoplasias malignas.

DESNUTRICIÓN RELACIONADA A ENFERMEDAD CON INFLAMACIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal o EII es un padecimiento crónico, sistémico y autoinmune que involucra un proceso de inflamación del tracto digestivo que reduce la absorción de nutrimentos y reduce muchas veces la ingestión dietaria, lo que expone al paciente a efectos catabólicos que incrementan su riesgo de desnutrición incluyendo su pérdida de masa muscular (6).

Se han realizado estudios de composición corporal en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), variantes de la EII que se acompañan de diarrea, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, pérdida de peso y fatiga. La desnutrición es una de sus principales complicaciones y se relaciona con un peor pronóstico y con un mayor riesgo de complicaciones tanto clínicas como quirúrgicas (7). Recientemente se estudiaron 141 pacientes, 38.29% con EC y 61.71% con CU. De acuerdo con su índice de masa corporal (IMC), solamente el 11.1% de los pacientes con EC presentaron bajo peso y el 40.7% tenían sobrepeso u obesidad. En el caso de los pacientes con CU el 6.9% tenían bajo peso y más del 50% sobrepeso u obesidad. Cuando los pacientes fueron clasificados con EC activa o en remisión se encontró un IMC (kg/m^2) de 22.6 vs 26.6 ($p=0.001$) respectivamente, y su estudio de composición corporal mostró diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal magra ("Lean Body Mass Index", LBMI) (kg/m^2) y en el índice de masa corporal grasa ("Body Fat Mass Index", BFMI) (kg/m^2). De igual forma se realizó el mismo análisis en los pacientes con CU en actividad y en remisión y se observó que el IMC fue de 24.2 kg/m^2 en los primeros y de 27.2 kg/m^2 en los segundos ($p=0.01$). En estos pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el LBMI ($p=0.20$) y su BFMI fue de 6.3 kg/m^2 en aquellos con enfermedad activa comparado con 8.4 kg/m^2 en aquellos en remisión ($p=0.009$). En este estudio se encontró una baja prevalencia de desnutrición de acuerdo al IMC; sin embargo, se observaron valores más bajos en otras variables antropométricas indicativos de desnutrición en los pacientes con los padecimientos activos en comparación con los pacientes en remisión. Los autores no discuten los hallazgos encontrados con respecto al estudio de composición corporal pero subrayan la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad encontrada en los pacientes, la mayoría de los mismos en remisión, y concluyen

que los pacientes con EC tuvieron parámetros antropométricos y de composición corporal más deteriorados que los enfermos con CU (8).

En otro estudio se halló la proporción de pacientes que potencialmente se encontraban en riesgo nutricional al aplicar el cuestionario de evaluación nutricional MUST ("Malnutrition Universal Screening Tool"). Se estudiaron 173 pacientes (126 con EC y 47 con CU), todos mayores de 18 años de edad y con un promedio de edad de 34.8 ± 12.3 años. Los principales valores de las mediciones antropométricas registradas fueron similares en ambos grupos. El MUST indicó que el 21.4% de todos los pacientes se encontraban en riesgo de desnutrición (19.1% en los pacientes con CU y 22.2% en aquellos con EC). Así mismo se evaluó la composición corporal de los pacientes con un análisis de impedancia bioeléctrica ("Bioelectrical Impedance Analysis", BIA) que arrojó un FFMI bajo en el 23.4% de los pacientes con CU en comparación con el 29.4% en aquellos con EC. Al combinar los resultados derivados tanto del MUST como del estudio con BIA, se encontró que 12.1% de los pacientes que mostraron valores relativamente bajos de MUST mostraron igualmente una composición corporal alterada. El valor del FFMI pudo identificar más pacientes con un estado nutricional afectado, y también esta variable indicó la posibilidad de que estos pacientes puedan presentar depleción de masa muscular como principal factor de riesgo asociado a resultados clínicos desfavorables. El combinar métodos de evaluación nutricional y de composición corporal permite adquirir elementos de mayor precisión con los cuales se disminuyan los riesgos de sub-diagnóstico de un estado nutricional desfavorable en sus pacientes (9).

ENTERITIS CRÓNICA POR RADIACIÓN (ECR)

Se define como la inflamación y daño de la mucosa intestinal por radiación abdominal y pélvica (10). La ECR da como resultado una enteritis obliterativa que progresa a engrosamiento de la pared intestinal, ulceración y fibrosis dando lugar a estenosis intestinal, fístula y eventualmente perforación. Debido a que la mucosa intestinal se torna insuficiente para la absorción de los nutrientes, muchos pacientes con ECR sufren desnutrición moderada o grave (11). Un estudio que evaluó la correlación potencial entre la inflamación sistémica, composición corporal con espectroscopia de impedancia bioeléctrica ("Bioelectrical Impedance Spectroscopy", BIS) y tamiz nutricional a través de tres métodos (Nutritional Risk Screening-2002 o NSR-2002, Questionnaire, Patient-Generated Subjective Global Assessment o PG-SGA y Controlling Nutritional Status o CONUT score) en 92 pacientes con ECR y 184 controles con una edad promedio de 54 ± 11.5 y 52.9 ± 11.5 años, respectivamente ($p=0.998$), encontró diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas, bioquímicas, así como en el puntaje de cada uno de los métodos de evaluación nutricional y de los indicadores de composición corporal. Muchos de los pacientes con ECR se vieron mayormente afectados por la desnutrición con respecto a los controles. Los autores concluyen que la evaluación nutricional combinada con

BIS y marcadores bioquímicos son apropiados para evaluar el estado de nutrición e inflamación en pacientes con ECR (12). Se requieren estudios prospectivos adicionales que correlacionen el estado de nutrición con complicaciones y mortalidad.

ENFERMEDAD CELIACA (EC)

Es una enteropatía crónica inmuno-mediada del intestino delgado inducida por el consumo del gluten proveniente de la dieta en individuos genéticamente predispuestos (13). Se caracteriza por malabsorción intestinal y atrofia subtotal o total de las vellosidades intestinales que mejora después de seguir una dieta sin gluten (14). Aproximadamente el 50% de los pacientes adultos no presentan diarrea de forma significativa, pero sí pérdida de peso y deficiencias nutrimentales específicas. La deficiencia de hierro es la más común, aunque también puede desarrollarse anemia macrocítica por deficiencia de folatos y deficiencia de calcio, vitamina D, B₁₂ y K (15). Además, es sabido que la intolerancia a la lactosa se incrementa en los pacientes celíacos debido a una secreción alterada de tripsina (enzima pancreática que activa a la lactasa) y daño a nivel del borde en cepillo de las vellosidades intestinales, lugar donde la lactasa se localiza. Por lo tanto, la restricción de lácteos en estos pacientes suele ser común, siendo esta una fuente de calcio (16). Así mismo existe alteración en la secreción de colecistocinina, involucrada en la absorción de las vitaminas liposolubles, lo que disminuye la concentración sérica de vitamina D. Es importante subrayar que el 70% de los pacientes con EC presentan densidad mineral ósea reducida (17).

El cumplimiento de una dieta libre de gluten mejora el estado de nutrición de estos pacientes. Una vez identificadas de forma temprana las deficiencias nutrimentales se pueden prevenir las complicaciones relacionadas a la desnutrición y mejorar la calidad de vida de las personas con EC. Para realizar una correcta evaluación del estado nutricional y metabólico es recomendable evaluar la composición corporal, así como el gasto energético y la utilización de nutrimentos de los enfermos celíacos (18). En términos generales se observa en los pacientes con EC un peso corporal menor al esperado, así como valores disminuidos de masa grasa y masa libre de grasa en pacientes con y sin tratamiento comparados con controles (19). La mucosa intestinal en los pacientes con EC desafortunadamente no siempre se normaliza de forma completa con una dieta libre de gluten. El trastorno en la morfología intestinal y las alteraciones químicas e inmunológicas como respuesta al gluten incrementan la susceptibilidad de complicaciones metabólicas. La precisión en la evaluación nutricional y composición corporal en estos pacientes permite establecer oportunamente medidas para mejorar el estado nutricional y disminuir las complicaciones metabólicas, así como mejorar su calidad de vida (20).

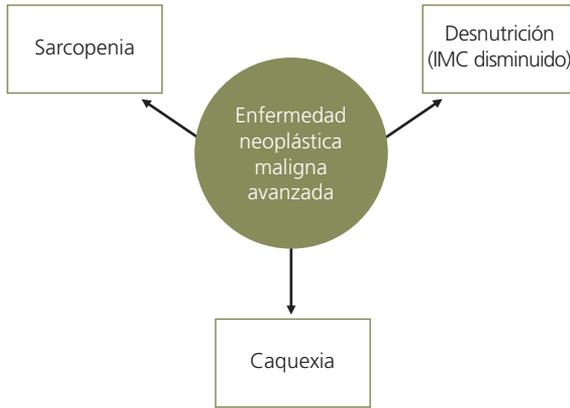
CÁNCER Y CAQUEXIA

La desnutrición y la pérdida de peso son problemas frecuentes en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas que afectan el pronóstico, los días de estancia hospitalaria, los costos en los cuidados para la salud, así como la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes (21). La prevalencia de desnutrición varía entre los diferentes tipos de neoplasias malignas, así como del lugar y la etapa en la que se encuentre la enfermedad oncológica. Sin embargo, existen varios criterios para evaluar la desnutrición como se mencionó en la sección inicial de este capítulo (guías de ASPEN y ESPEN).

La caquexia se define como un proceso de adaptación multidimensional que abarca un conjunto de alteraciones fisiológicas y metabólicas con pérdida acelerada del peso corporal y alteraciones importantes de la composición corporal; específicamente disminución del músculo esquelético dentro de un contexto de una respuesta inflamatoria (22). La caquexia neoplásica es la manifestación más común de una enfermedad maligna avanzada y se identifica por la presencia de una reducción en la función física, por una tolerancia disminuida a la terapia anticancerígena y por un descenso en la supervivencia de pacientes oncológicos graves. Aun cuando es más aparente en pacientes con cáncer antes de morir (23), la caquexia se debe diagnosticar de forma oportuna para un mejor entendimiento de su asociación con la evolución del proceso cancerígeno. La fisiopatología de la caquexia consiste en una combinación de los siguientes tres factores: ingestión reducida de alimentos por anorexia, alteraciones metabólicas y degradación del músculo esquelético y tejido adiposo (24). El grupo de estudio de Caquexia y Cáncer ("Cancer Cachexia Study Group", CCSG) sugiere la aplicación de tres criterios diagnósticos: pérdida de peso \geq al 10%, ingestión \leq a 1500 kcal/día, proteína C reactiva \leq a 10 mg/L e incorporación de signos de inflamación sistémica relacionada al proceso de desgaste (25). De igual forma se ha mencionado en la literatura actual considerar el desgaste de la masa corporal magra, particularmente la pérdida de músculo esquelético. En una publicación de la European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) con respecto a la definición y clasificación de la caquexia en el cáncer se ha sugerido la incorporación de la pérdida de masa muscular como un criterio diagnóstico de caquexia junto con la pérdida de peso y el IMC disminuido (26) (Figura 2).

Dentro de la terapéutica nutricia actual para la caquexia se sugiere alimentación hiperenergética e hiperproteínica (suplementos nutrimentales orales), apoyo nutricio especializado (vía enteral), estimulantes del apetito, terapia anabólica, anticitocinas y agentes antiinflamatorios. Indiscutiblemente, se requieren mayores estudios acerca de terapias nutricionales que demuestren mayor seguridad y eficacia clínica.

Figura 2. Superposición entre tumores malignos de acuerdo con el Grupo de Estudio de la Caquexia en el Cáncer



PANCREATITIS CRÓNICA (PC)

Se manifiesta por insuficiencia endócrina y exocrina con daño en la absorción y en procesos metabólicos, lo que acentúa el riesgo de desnutrición (27), además de una actividad metabólica aumentada que se asocia a depleción nutricional importante. Además, los pseudoquistes pancreáticos que surgen como complicación de la PC producen dolor y disminución de hambre y por tanto, de la ingestión de nutrimentos. De igual manera la insuficiencia pancreática exocrina favorece una mala digestión y malabsorción de grasas y proteínas que se asocia con la pérdida de peso. Las restricciones en la dieta para el manejo de la diabetes mellitus, ya sea o no causa de la disfunción pancreática, de igual forma también favorece el riesgo de pérdida de peso. Finalmente, un pobre estado de nutrición afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. La detección oportuna de desnutrición es fundamental en personas que padecen PC para mejorar su estado de nutrición, su función física y su calidad de vida; ya que, de acuerdo con un consenso de la ASPEN, la desnutrición en estos enfermos se asocia a declive funcional, cambios importantes en la composición corporal e ingestión energética alterada (28).

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO (SIC)

Es una entidad clínica en la cual existe una combinación de signos y síntomas que se presentan después de una resección quirúrgica, defectos congénitos o pérdida de su capacidad absorptiva por una enfermedad asociada. Se identifica por la imposibilidad de mantener un balance energético-proteínico, líquido-electrolítico y de micronutrientes a través de un plan de alimentación normal (29).

Existen tres tipos de pacientes con SIC: Aquellos que tienen resección yeyuno-ileal con colon remanente y anastomosis yeyuno-colon; los de resección de yeyuno con más de 10 cm de íleo terminal y colon remanente y pacientes con resección yeyuno-ileal, colectomía y formación de estoma (30).

La falla intestinal se presenta cuando hay reducción significativa en la absorción de nutrientes y agua que requiere apoyo nutricional para la supervivencia. Una vez que se tiene un remanente intestinal menor a 200 cm se requiere la suplementación de macro y micronutrientes así como de líquidos (ya sea por vía oral, enteral y/o parenteral). El diagnóstico de SIC se realiza cuando existe menos de 100 cm de intestino delgado y estoma o menos de 50 cm de intestino delgado con colon remanente (31).

El curso clínico del SIC consta de tres fases: 1) Inicial, 2) De adaptación progresiva y 3) De un período de equilibrio (6-24 meses post-resección). Cada una de estas fases puede presentar diversos estadios de gravedad y secuelas gastrointestinales (29). Las secuelas del SIC incluyen mala digestión, malabsorción, desnutrición, deshidratación y hasta alteraciones metabólicas letales, así mismo se han descrito deficiencias en vitaminas del grupo B; al igual que carencias aisladas de vitamina B₁₂ y de vitaminas A y C.

La gravedad de la insuficiencia intestinal se clasifica de acuerdo al tipo de apoyo nutricional necesario: leve si es oral; moderada si se precisa nutrición enteral; y grave si se demanda nutrición parenteral. El manejo del SIC está orientado al adecuado aporte nutricional y balance hidroelectrolítico.

Es relevante conocer si el paciente mantiene o no su válvula ileocecal. Las resecciones grandes se asocian a un estado inflamatorio que se relaciona con el uso prolongado de nutrición parenteral total debido a que estos pacientes suelen presentar un estado nutricional deteriorado (32).

CIRROSIS HEPÁTICA

La desnutrición es común en la cirrosis hepática, sobre todo cuando su etiología es alcohólica (33). La suplementación nutricional puede prevenir el catabolismo y la alimentación enteral durante la hospitalización en pacientes alcohólicos con desnutrición grave y descompensación hepática mejorar su supervivencia (34). El apoyo nutricional a largo plazo es también benéfico para pacientes con cirrosis alcohólica o con descompensación (35). La desnutrición es ampliamente prevalente en el paciente cirrótico, particularmente en los enfermos alcohólicos. Se ha informado una correlación positiva entre la masa corporal magra y el peso corporal actual en pacientes sin ascitis. Así mismo se ha observado que el índice creatinina/talla y la masa corporal magra pueden ser parámetros más confiables para la evaluación del estado de nutrición en pacientes con cirrosis (36). La terapia nutricional específica deberá ser cuidadosa y manejada por especialistas para evitar complicaciones como la encefalopatía hepática.

La prevalencia de desnutrición en pacientes con enfermedades gastrointestinales es elevada y depende del tipo de padecimiento, del grado de actividad inflamatoria, así como de la extensión y localización del padecimiento. Generalmente en estos pacientes existe un déficit de ingestión energético-protéica y de ciertas vitaminas, así como un hipermetabolismo y en muchos casos malabsorción. Por ello es importante realizar la evaluación de su estado nutricional y de su composición corporal para la obtención de un diagnóstico nutricional confiable que permita tomar decisiones oportunas para establecer la vía para cubrir sus requerimientos nutrimentales y el paciente no se desnutra, pierda masa magra, desarrolle infecciones, requiera hospitalización (y que ésta sea prolongada) o que aumente sus costos médicos y afecte su calidad de vida.

CONCLUSIÓN

Casi todos los pacientes con enfermedades gastrointestinales presentan algún factor de riesgo de desnutrición. La evaluación del estado nutricional y de la composición corporal son de utilidad para el cuidado nutricional tanto de pacientes hospitalizados como ambulatorios con diversas enfermedades gastrointestinales (agudas o crónicas) y sobre todo para aquellos que requieran de una terapia médico-nutricional especializada, de acuerdo al diagnóstico clínico y a su propia evolución. Siempre la mejor forma para alimentar a un paciente será la vía oral pero con frecuencia a través de ella no se cubren todas las necesidades nutricionales por lo que en casos concretos estará indicada la nutrición enteral o parenteral. Los nutrimentos específicos con funciones inmunoregulatoras deben ser bien evaluados y prescritos.

Finalmente, en algunos de estos enfermos se deben considerar aspectos de bioética, así como costos y beneficios. Recordar que en ocasiones: *"el enfermo no muere por no comer, sino que no come porque está muriendo"*.

REFERENCIAS

1. Sobotka L. ESPEN Book - Basics in Clinical Nutrition. 4th edition. 2011.
2. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36,3:275-83.
3. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36,1:49-64.
4. Heymsfield SB, Wang ZM, Withers RT. Multicomponent Molecular Level Models of Body Composition Analysis. In: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG. *Human Body Composition*. IL: Human Kinetics, 1996:129-47.

5. Heymsfield SB, Wang ZM, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Ann Rev Nutr* 1997; 17:527-558.
6. Mijac DD, Jankovi GL, Jorga J, Krsti MN. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med.* 2010; 21,4:315-9.
7. Rocha R, Santana GO, Almeida N, Lyra AC. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr.* 2009;10,5:676-9.
8. Back IR, Marcon SS, Gaino NM, et al. Body composition in patients with crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54, 2:109-114.
9. Csontos AA, Molnár A, Piri Z, et al. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109, 1:26-32.
10. Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014; 16, 5:383.
11. Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition. *J Dig Dis.* 2013 Jul;14,7:350-7.
12. Cai Z, Cai D, Yao D, et al. Associations between body composition and nutritional assessments and biochemical markers in patients with chronic radiation enteritis: a case-control study. *Nutr J.* 2016; 28;15, 1,:57.
13. Malandrino N, Capristo E, Farnetti S, et al. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. *Dig Dis.* 2008;26,2:128-133.
14. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC., et al, The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
15. Leffler DA, Schuppan D. Update on serological testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2520-2524.
16. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, et al, Predictors of dietary gluten avoidance in adults without a prior diagnosis of celiac disease. *Nutrition* 2015; 31: 236-238.
17. Hjelle AM, Apalset E, Mielnik P, et al, Celiac disease and risk of fracture in adults--a review. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1667-1676.
18. Tsiountsioura M, Wong JE, Upton J, et al, Detailed assessment of nutritional status and eating patterns in children with gastrointestinal diseases attending an outpatients clinic and contemporary healthy controls. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 700-706.
19. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a glutenfree diet. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 267-271.
20. Abenavoli L, Delibasic M, Peta V et al, Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *Euro Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19: 4285-4292.
21. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr.* 2013;32,1:65-72.
22. Kotler PD. Cachexia. *Ann Int Med.* 2000;133,7:622-634.
23. Argilés MJ, Busquets S, López-S FL et al. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nut Hosp.* 2006; Supl 3:38-45.

24. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problema. *Eur J Cancer*, 2008; 48:1124-1132.
25. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83: 1345-1350.
26. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 2011; 12: 489-495.
27. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20,3 :507-29.
28. Verhaegh BP, Reijven PL, Prins MH, et al. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67,12:1271-6.
29. Thompson JS, Weseman R, Rochling FA, Mercer DF. Current Management of the Short Bowel Syndrome. *Surg Clin N Am* 2011; 91: 493–510.
30. Rodríguez-Montes JA. Short bowel: from resection to transplantation. *Nutr Hosp*. 2014,17;30(5):961-8.
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de prestaciones médicas. Unidad de Atención Médica. Coordinación de unidades médicas de alta especialidad. División de excelencia clínica. Síndrome de Intestino Corto. Tratamiento médico-nutricional. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS 592-13. Guía de Referencia Rápida CIE-9: 45.62.
32. Bizari L, Da Silva Santos AF, Marchini JS, et al. Anthropometric, food intake differences and applicability of low-cost instruments for the measurement of body composition in two distinct groups of individuals with short bowel syndrome. *Nutr Hosp*. 2014, 1;30,1:205-212.
33. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med*. 1984;76,2:211-222.
34. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*. 1992 ;102, 1:200-205.
35. Hirsch S, Bunout D, De la Maza P, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17,2:119-124.
36. Narayanan L, Chawla Y, Bhalla AK et al. Assessment of malnutrition in alcoholic and non alcoholic cirrhotics. *Trop Gastroenterol*. 1999; 20,3:120-122.

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES NO INVASIVAS EN NUTRICIÓN CLÍNICA: CALORIMETRÍA INDIRECTA Y PRUEBAS DE ALIENTO

Dr. Segundo Morán Villota

Investigador titular
Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS

Entre las pruebas funcionales no invasivas de utilidad en nutrición clínica se encuentran la calorimetría indirecta para la estimación del gasto energético y las pruebas en aliento con isótopos estables que permiten evaluar las funciones de diferentes órganos de forma rápida, sensible y sin riesgo para el paciente.

GASTO ENERGÉTICO

En el tratamiento nutricional es importante conocer los requerimientos de energía de cada individuo a partir de la estimación del gasto energético total (GET) (1). Los componentes del GET son el gasto energético en reposo (GER), el efecto térmico de los alimentos (ETA) y la actividad física (AF).

EL GER hace referencia a la cantidad mínima de energía requerida para mantener funciones vitales del organismo y representa entre el 60-80% del GET; el ETA corresponde al incremento en la producción de calor que produce el organismo cuando los alimentos son digeridos y metabolizados (2-4), corresponde aproximadamente al 10% del GET y la AF que puede contribuir entre 10-15% al GET (5). La estimación del gasto energético se puede realizar por calorimetría indirecta (CI) o mediante la utilización de diferentes ecuaciones (6-7).

ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO POR CALORIMETRÍA INDIRECTA

El cálculo del gasto energético por calorimetría se fundamenta en el consumo de oxígeno (VO_2), producción de bióxido de carbono (VCO_2) y en la excreción urinaria de nitrógeno ureico (NUU) y se calcula utilizando la fórmula de Weir, a partir de los valores medidos de VO_2 y VCO_2 considerando que un litro de O_2 consumido genera 3.9 Kcal y que un litro de CO_2 producido genera 1.1 Kcal (8-11).

ECUACIÓN DE WEIR:

Gasto energético (kcal/día) = $[(VO_2 \times 3.941) + (VCO_2 \times 1.11) + (NUU \times 2.17)] \times 1440$
Se ha sugerido simplificar la ecuación excluyendo la medición de nitrógeno urinario debido a que solo representa aproximadamente 4% del gasto energético y que el error al final del cálculo es aproximadamente 1-2%.

ECUACIÓN DE WEIR SIMPLIFICADA:

Gasto energético (kcal/día) = $[(VO_2 \times 3.941) + (VCO_2 \times 1.11)] \times 1440$ (11)
El coeficiente respiratorio (CR), es la relación que existe entre las moles de bióxido de carbono que se produce y se espira, y la cantidad de moles de oxígeno consumido (3,12).

$$CR = \frac{CO_2 \text{ producido } (VCO_2)}{O_2 \text{ consumido } (VO_2)}$$

En condiciones basales, el consumo de oxígeno (VO_2) y la producción de bióxido de carbono (VCO_2) guardan relación con el tipo de sustrato utilizado. En general, en el metabolismo de los hidratos de carbono (HC) se consume la misma cantidad de O_2 que la cantidad CO_2 producida (0.746L/g) por lo que el CR es:

$$CR = \frac{0.746 \text{ L/g de } CO_2}{0.746 \text{ L/g de } O_2} = 1$$

En el metabolismo de las grasas el VO_2 es de 2.019 L/g y el VCO_2 es 1.427 L/g por lo que el CR es:

$$CR = \frac{1.427 \text{ L/g de } CO_2}{2.019 \text{ L/g de } O_2} = 0.707$$

En el caso de las de las proteínas el VO_2 es de 0.965 L/g y el VCO_2 es 0.781 L/g por lo que el CR es:

$$CR = \frac{0.781 \text{ L/g de } CO_2}{0.965 \text{ L/g de } O_2} = 0.809$$

PRUEBAS DE ALIENTO

Se fundamentan en la medición de diferentes metabolitos en el aire espirado, ya sea los producidos por el organismo en condiciones normales, como el hidrógeno (H_2), el metano (CH_4), el bióxido de carbono (CO_2) que se miden por cromatografía de gases (13) o el producto de un sustrato marcado con carbono 13 (^{13}C) que se administra previamente por vía oral y cuyo metabolito $^{13}CO_2$ se mide en el aire espirado (14). El ^{13}C contenido en el CO_2 del aire espirado, se puede medir por medio de espectrometría de masas de relaciones isotópicas o espectrofotometría de rayos infrarrojos. En la práctica

clínica, las pruebas en aliento con sustratos marcados con carbono ^{13}C permiten medir entre otras funciones, el tiempo de vaciamiento gástrico, la reserva hepática y la reserva pancreática (15).

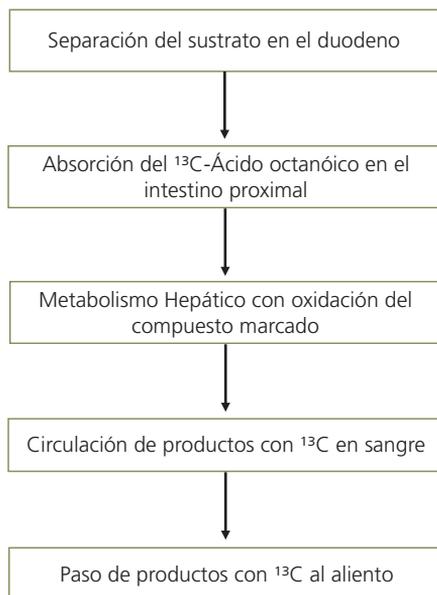
MEDICIÓN DEL TIEMPO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO

La gammagrafía es la técnica que ha sido aceptada como el método de referencia para medir el vaciamiento gástrico (VG) (16). Sin embargo, debido a las limitaciones del método, tales como el riesgo por la exposición a la radiación o la necesidad de un equipo costoso, como en el caso de imagen por resonancia magnética, se ha recurrido a pruebas en aliento utilizando diferentes sustratos marcados con ^{13}C , como alternativa para el estudio del vaciamiento gástrico, considerando la inocuidad y el carácter no invasivo de las mismas (17).

PRUEBA EN ALIENTO CON ^{13}C -ÁCIDO OCTANÓICO

El ácido octanóico es un ácido graso de cadena media que se absorbe fácilmente sin necesidad de ningún proceso enzimático en el intestino para posteriormente metabolizarse en el hígado y producir $^{13}\text{CO}_2$ (18) (figura 1).

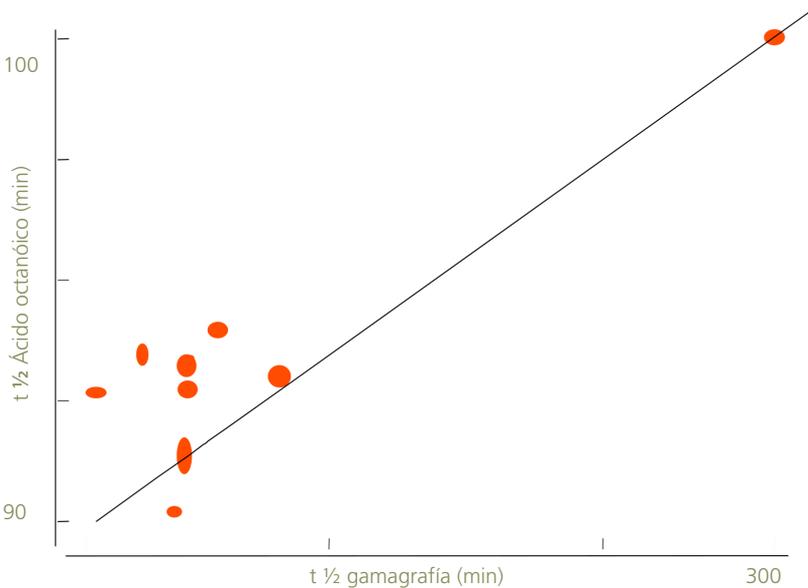
Figura 1. Metabolismo del ^{13}C -ácido octanóico



Elaboración propia.

La prueba en aliento con ^{13}C -ácido octanóico ($1\text{-}^{13}\text{C}$ -PAO) se realiza con ayuno mínimo de 8 horas. La muestra basal en aliento se obtiene antes de ingerir el alimento de prueba (sandwich de prueba y 240 mL té de manzanilla). Posteriormente, las muestras de aire espirado se recolectan en tubos o bolsas cada 15 minutos por 3 horas para su lectura por espectrometría de masas o espectrofotometría de rayos infrarrojos (19). Los resultados del tiempo medio de vaciamiento gástrico con la $1\text{-}^{13}\text{C}$ -PAO correlacionan con los obtenidos por la gammagrafía (figura 2).

Figura2. Correlación del tiempo medio de vaciamiento gástrico ($t_{1/2}$), obtenido por gammagrafía y el obtenido con la prueba en aliento con $1\text{-}^{13}\text{C}$ -ácido octanóico ($r=0.68$; $p=0.02$)



Recuperado de Moran S, Ramírez B, Gallardo-Wong I, González M. Medición del Vaciamiento gástrico por medio de la prueba en aliento con ácido octanoico marcado con carbono 13. Rev gastroenterol Méx. 2006;71:145-150.

EVALUACIÓN DE LA RESERVA PANCREÁTICA

Una de las principales funciones de las enzimas pancreáticas es la digestión intraluminal de las grasas; por lo tanto, la esteatorrea en los pacientes con insuficiencia pancreática crónica es un síntoma indirecto de la insuficiencia pancreática exocrina (20).

Entre las pruebas indirectas para evaluar la mala digestión intraluminal de lípidos es la medición de grasas en heces, que se considera como el método de referencia. Sin embargo, su utilización en la práctica clínica es infrecuente debido a la incomodidad

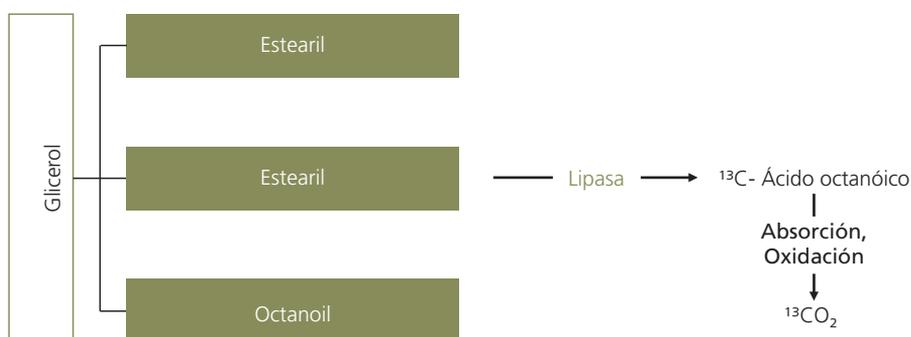
que representa la recolección de la muestra durante 72 horas. Por lo anterior, se ha recurrido a otras pruebas indirectas que permiten la evaluación de la digestión intraluminal de las grasas de manera más sencilla, por ejemplo, la apreciación cualitativa de grasa en heces por medio de Sudan III o el esteatocrito (21-22). El Sudan III confiere a las gotas de grasa una coloración anaranjada. Aunque tiene la ventaja de que es fácil de realizar y de bajo costo, está sujeta a falsos positivos. El esteatocrito es una manera fácil y rápida de medir el contenido de grasa en materia fecal de recién nacidos. Consiste en colocar materia fecal, agua y arena en un tubo de microhematocrito para su posterior centrifugación. En sujetos con esteatorrea se separa en la parte superior una capa de grasa. El esteatocrito expresa el porcentaje que ocupa la grasa con relación al total del material centrifugado.

Otra alternativa indirecta son las pruebas en aliento cuyo fundamento es administrar triglicéridos que contienen un ácido graso marcado con ^{13}C con el objetivo de medir la digestión intraluminal de las grasas por la acción de la lipasa pancreática.

Los sustratos más utilizados para este fin son trioleína, octanoato de colesterol o triacilglicéridos mixtos marcados con ^{13}C (23-25).

Prueba de aliento para medir la reserva pancreática con ^{13}C -triacilglicéridos mixtos. Después de la ingestión de los ^{13}C -triacilglicéridos mixtos, el ácido graso marcado es absorbido y llevado al hígado para su metabolismo, donde se produce $^{13}\text{CO}_2$ el cual es eliminado en aliento (figura 3). Para incrementar su especificidad se han diseñado modificaciones a esta prueba como la administración adicional de ácido oleico, que no requiere de las enzimas pancreáticas para su absorción, con el fin de obtener un coeficiente que refleje la actividad de la lipasa intraluminal y descartar factores extra-pancreáticos que afectan la absorción de las grasas. La segunda modificación es la administración conjunta de enzimas pancreáticas para poder descartar otras causas de esteatorrea. La prueba en aliento con triglicéridos mixtos es apropiada para medir la función pancreática en pacientes con insuficiencia pancreática crónica (26).

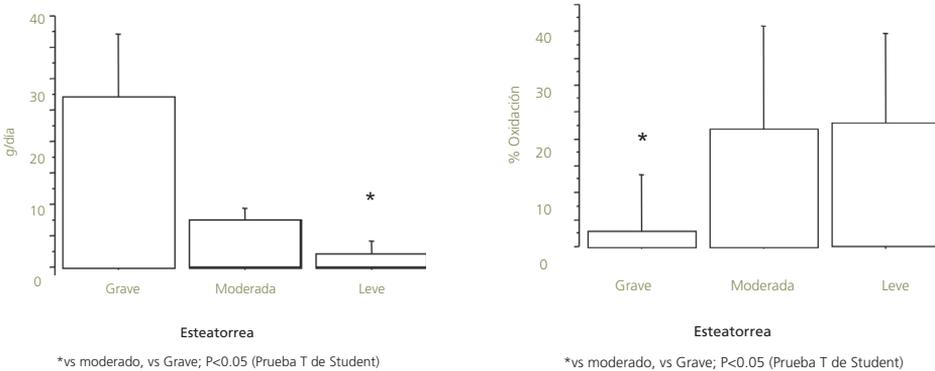
Figura 3. Metabolismo de ^{13}C -triacilglicéridos mixtos



Elaboración propia.

La prueba de aliento se realiza con un ayuno mínimo de 8 horas. Inicialmente, se recolecta una muestra basal por duplicado de aire espirado y, posteriormente, se administra el alimento de prueba: 90 g pan con 15 g mantequilla mezclados con 200 mg de triacilglicérido mixto (1,2-diestearil-3-(1-[¹³C]octanoil)-glicérido) y 240 ml de té de manzanilla. Luego se recolectan por duplicado muestras de aliento a intervalos de 30 minutos por un período de 5 horas. En pacientes con insuficiencia pancreática, la producción de ¹³CO₂ disminuye a medida que se deteriora la producción de la lipasa pancreática (figura 4). El punto de corte es 23%. Valores superiores indican un metabolismo adecuado de triacilglicéridos.

Figura 4. En la figura A se muestra los resultados de la medición de grasa en heces y en el panel B los resultados de la oxidación de los triacilglicéridos mixtos. El grupo que tienen esteatorrea grave presentan menor oxidación de los triacilglicéridos mixtos



Modificado de Morán S, Arteaga ME, Rodríguez-Leal G, Medina-Zavala M, Gallardo-Wong I, Milke P, Dehesa M. Evaluación de la digestión de lípidos por medio de la prueba en aliento con triglicérido mixto marcado con ¹³C en pacientes con pancreatitis crónica. *Rev gastroenterol Mex* 2007;72:202-206.

MEDICIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL HEPÁTICA

Las pruebas de laboratorios que se llevan a cabo de manera convencional como la medición de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina en suero proporcionan información relativa a diferentes funciones del hígado y orientan al tipo de daño hepático, pero no permiten cuantificar adecuadamente la reserva funcional hepática (27).

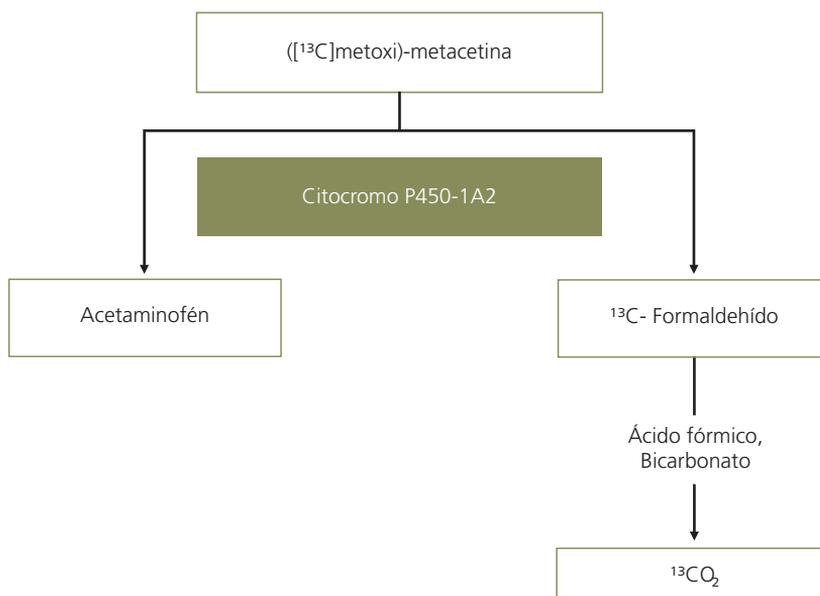
La evaluación de la reserva hepática, es importante por sus implicaciones en el pronóstico y tratamiento de los pacientes que se encuentran en programas de trasplante hepático.

Actualmente, se ha propuesto medir la capacidad residual hepática por medio de pruebas de aliento con diversos compuestos marcados con isótopos no radioactivos (28). En general, la metodología de todas las pruebas es similar, ya que se lleva a cabo la administración de una dosis oral de la sustancia marcada y la subsecuente medición del CO_2 marcado en el aire espirado. Los sustratos ideales para estas pruebas no deben unirse a las proteínas plasmáticas y su metabolismo debe ser exclusivamente en el hígado. El principio en el que se basan las pruebas de aliento para evaluar la reserva hepática es en la capacidad del hígado de metabolizar o eliminar en un tiempo específico una sustancia exógena.

PRUEBA DE ALIENTO CON ^{13}C -METACETINA

La ^{13}C -metacetina después administrada por vía oral se metaboliza en el hígado por medio de enzimas microsomales del complejo enzimático P450-1A2 y su metabolito final es el $^{13}\text{CO}_2$, que se puede medir en aliento (figura 5). Cuando existe deterioro en la función hepática, la actividad de las enzimas involucradas en la oxidación de la metacetina disminuyen y por lo tanto la cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ espirado en el aliento también disminuye (29).

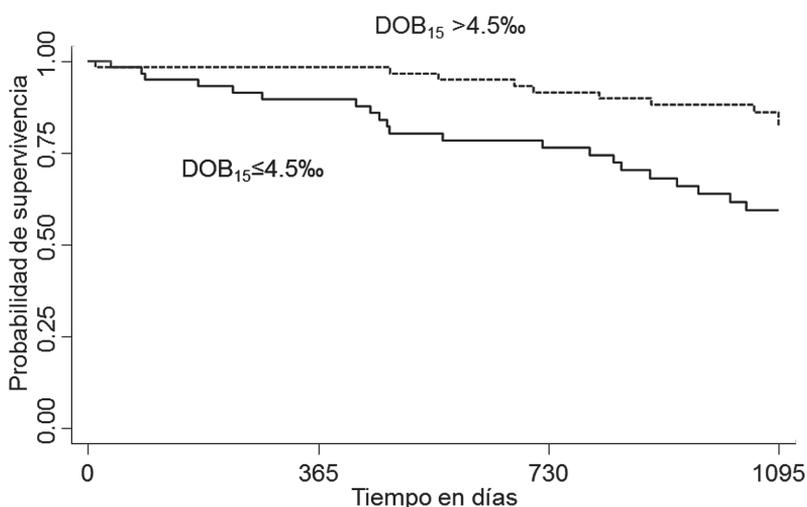
Figura 5. Metabolismo de la metacetina marcada con ^{13}C



Elaboración propia.

La Prueba en Aliento con ^{13}C -Metacetina se realiza con ayuno mínimo de 8 horas. Se recolecta una muestra basal, seguidamente se administra una dosis de 75 mg de ^{13}C -metacetina, disuelta en 50 ml de agua y después de 15 minutos se recolecta una segunda muestra de aliento en tubos o bolsas para su procesamiento posterior por espectrometría de masas o espectrofotometría de rayos infrarrojos. El diagnóstico de cirrosis se establece cuando la oxidación de metacetina es menor a 14.6 por mil (sensibilidad 92.6%, especificidad 94.1%) (29) y se ha observado que un valor inferior a 4.5 por mil confiere peor pronóstico a los pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada en comparación con aquellos con un valor mayor a 4.5 por mil (30) (figura 6).

Figura 6. Los pacientes con valores por mil inferiores a 4.5 tienen menor supervivencia con valores superiores a 4.5 por mil



Recuperado de Moran S, Mina A, Duque X, et al Utility of ^{13}C -methacetin breath test in predicting long-term survival of patients with decompensated cirrhosis. *Journal Breath Research* 2017; 11.

REFERENCIAS

1. Madden A, Mulrooney H, Shah S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2016;4:458-476.
2. Foster GD, McGuckin BG. Estimating resting energy expenditure in obesity. *Obes Res*. 2001; 5: 367s-372s.

3. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations, United Nations University. Human energy requirements. In Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation; 2001; Roma. p.1-96.
4. Carrasco FN, Reyes ES, Riedemann KS, Rimler O, Sánchez G, Sarrat G. Measured and predicted resting energy expenditure in obese and non-obese Chilean subjects. A proposal of predictive equations for the Chilean population. *Rev Méd Chile*. 2002; 130:51-60.
5. Psota T, Chen K. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:436-442.
6. Foster GD, McGuckin BG. Estimating resting energy expenditure in obesity. *Obes Res*. 2005;5:367s-372s.
7. Frankfield D, Roth L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: 36 A systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105:775-789.
8. Matarese LE. Indirect Calorimetry: Technical aspects. *J Am Diet Assoc*. 1997;97:554-60.
9. Schutz Y. On problems of calculating energy expenditure. *Energy Metabolism*. 1997; 36:154-s160s.
10. Haugen H, Chan LN, Li, F. Indirect Calorimetry: A Practical Guide for Clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:377-388.
11. Weir V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949;109:1-9.
12. Henry CJ. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr*. 2005;8:1133-1152.
13. Moran S, Mina A, Duque X, Anaya S, San-Martin U, Yañez P, Rodríguez-Leal G. Prevalence of Lactose Malabsorption in Mexican Children: Importance of Measuring Methane in Expired Air. *Arch Med Res*. 2013, 44:291-295.
14. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW. Clinical diagnosis with the stable isotope CO₂ C¹³ breath test: methodology and fundamental consideration. *J Lab Clin Med*. 1977; 90:412-421.
15. Ghos, Y, Rutgers P, Miele M, et al. Use of Stable Isotopes in Gastroenterology. *Gastroenterol*. 1989; 96:1126-1134.
16. Scarpignato C., Gastric emptying measurement in man. *Front Gastrointestinal Res* 1990; 17:198-246.
17. Camilleri M, Hasler W, Parkman H, Quigley E, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the laboratory. *Gastroenterol*. 1998; 115:747-762.
18. Choi M, Camilleri M, Burton D, Zinsmeister A, Forstrom L and Fair S. (13C) Octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility and comparison with scintigraphy. *Gastroenterol* 1997; 112:1155-1162.
19. Morán S, Ramírez B, Gallardo-Wong I, González M. Medición del vaciamiento gástrico por medio de la prueba en aliento con ácido octanoico marcado con carbono 13. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71:145-150.

20. Bai JC, Andrush A, Matelo G, Martínez C et al. Fecal fat concentration in the differential diagnosis of steatorrhea. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:27-30.
21. Ghosh SK, Littlewood JM, Goddard D, Steel AE. Stool microscopy in screening for steatorrhea. *J Clin Pathol.* 1977; 30:749.
22. Guarino A Tarallow L, Greco L, Cesarano L et al. Reference values of steatorrhea and its modifications in diarrheal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:268-274. Kato H, Nakao A, Wakahinko K et al, ¹³C-Labelled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. *Am J of Gastroenterol.* 1993;88:64-72.
23. Ventrucchi M Cipolla A, Ubalducci GM et al. ¹³C-Labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Gut.* 1998; 42:81-87
24. Cole SG, Rossi S, Stern et al. Cholesteryl octanoate breath test. Preliminary studies on a new noninvasive test of human pancreatic exocrine function. *Gastroenterol.* 1987;93:1372-1380.
25. Morán S, Arteaga ME, Rodríguez-Leal G, et al. Evaluación de la digestión de lípidos por medio de la prueba en aliento con triglicérido mixto marcado con ¹³C en pacientes con pancreatitis crónica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2007;72:202-206.
26. Heidelbaugh J, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006; 74:756-62.
27. Ilan Y. Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1293-1302.
28. Schneider A, Caspary WF, Saich R, et al. ¹³C-methacetin breath test shortened: 2-point-measurement after 15 minutes reliably indicates the presence of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:33-7.
29. Moran S, Mina A, Duque X et al. Utility of ¹³C-methacetin breath test in predicting long term survival patients with decompensated cirrhosis. *J Breath Res.* 2017;11:036011.

HUNGER REGULATION, ANOREXIA AND WEIGHT LOSS

Dr. Alessandro Laviano¹, Lic. Nut. Alan Espinosa Marrón²
Dra. María del Pilar Milke García³

¹Università della Sapienza

²Investigador Voluntario

³Investigadora en Ciencias Médicas B

^{2,3}Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

INTRODUCTION

Acute and chronic diseases are associated with the development of behavioral changes, collectively named as sickness behavior. Anorexia and reduced food intake are part of this syndrome and represent a highly evolutionary conserved response to trauma and infection (1). Appetite is frequently affected in cancer patients leading to anorexia and consequently insufficient food intake (2). This syndrome contributes to malnutrition and strongly impinges on quality of life (3).

Cancer-induced anorexia is thought to be caused by an inability of food intake-regulating systems in the hypothalamus to respond adequately to negative energy balance during tumor growth, also associated with the downregulation of number of cytokines and hormones (3). During this chapter we will explain the physiopathology behind cancer-induced anorexia.

HYPOTHALAMIC AND BRAIN ACTIVITY INFLUENCE IN APPETITE REGULATION

Energy homeostasis is mediated by the hypothalamus, whose inflammation-induced functional derangements contribute to the onset of anorexia in cancer. It has been demonstrated that anorexic patients show lower hypothalamic activity, thus suggesting a central control of appetite dysregulation during cancer (4), which generates a lack of activation in the brain regions associated with food stimuli processing: patients describe themselves as not experiencing sensations of hunger or having an appetite while exposed to visual food stimuli (5). In this light, the optimal treatment appears to be the restoration of the physiological signaling within the brain to restore the normal eating behavior and contribute to counteract the catabolic effects on tissue wasting. Ghrelin administration, whose prophagic effects are related to melanocortin antagonism, has been tested both in animal studies and human trials, with promising effects (6).

Increased oxidative stress may contribute to cancer anorexia, which in turn may be ameliorated by antioxidant supplementation. Recent evidence performed in sarcoma-bearing Fisher rats suggests that an antioxidant-enriched diet may reduce hydrogen peroxide and interleukin-1b levels which improves cancer anorexia, ameliorates oxidative stress and reduces inflammation (7).

SEROTONIN CONCENTRATIONS ASSOCIATED WITH FOOD INTAKE

Altered hypothalamic serotonin signaling may explain most of the changes in food intake behavior; it has been demonstrated that serotonin levels in the brain are lower in tumour-bearing rodents. These modifications in food intake can be explained by the role of serotonin in the modulation of the NPY system: under cancer cachectic conditions, serotonin is likely to play a crucial role in the failure of the NPYergic system generating cancer-anorexia. Therefore, serotonin regulation might be a therapeutic target to prevent the development of cancer-induced eating disorders (3).

NICOTINE AND CARNITINE ADMINISTRATION AS A POSSIBLE TREATMENT FOR ANOREXIA-CACHEXIA SYNDROME

It has been shown that nicotine administration reduces cytokine levels and mortality during sepsis and inflammation, which contributes to reduce the pathogenesis of cancer anorexia-cachexia syndrome (8).

A recent study had proved that injections of nicotine (NIC; 200 mg/kg BW/d) improve food intake, counteract lean body mass wasting and reduce IL-1 and IL-6 concentrations in Fischer rats inoculated with MCA sarcoma. The results suggest that the nicotinic anti-inflammatory pathway may represent a possible therapeutic target for anorexia-cachexia syndrome (8).

In the other hand, carnitine may also reduce tumor-related inflammation by reducing the cytokines' levels therefore maintaining food intake, body composition and inflammatory status (9).

CLINICAL OUTCOMES AND DIAGNOSIS TOOLS

In hospitalized patients, lack of appetite is the main factor determining insufficient food intake and weight loss, which in turn increase morbidity and mortality (10). Recent evidence has shown that show reduced dietary intake 54% of hospitalized patients with colorectal cancer (11).

Other factors associated with reduced meal intake. A study has identified that being confined to bed (OR: 0.49; 95% CI: 0.44, 0.55), female sex (OR: 0.53; 95% CI: 0.5, 0.56),

older age (OR: 0.80; 95% CI: 0.74; 0.88), and low body mass index (OR: 0.84; 95% CI: 0.79, 0.90) are strongly associated with reduce meal intake (12).

To establish a quick diagnosis of anorexia and reduce meal intake, there are different tools: the self-assessment of appetite, the FAACT-ESPEN score, the Visual Analog Scale (VAS), and the Anorexia Questionnaire (AQ).

There are some controversies on which tool should be preferred when diagnosing anorexia, as all of these have a close relationship with nutritional, functional and clinical status of the hospitalized patients. A recent study proved that the FAACT-ESPEN score correlated with body weight, food intake and handgrip strength, but was not related with length of stay. Furthermore, anorexic patients as identified by the Anorexia Questionnaire showed reduced food intake, lower body weight, weaker handgrip strength and longer hospital stay than non-anorexic patients.

This results suggest that in the clinical practice, modification of appetite reflects different underlying mechanisms whose impact on clinical outcome measures may differ. An ideal anorexia assessment tool does not appear to exist, but it should be chosen according to the outcome measures (10,13).

REFERENCES

1. Laviano A, Di Lazzaro L, Correia MITD. To feed or not to feed in ICU: Evidence-based medicine versus physiology-based medicine. *Nutrition*. 2017;41:A4–5.
2. Dwarkasing JT, van Dijk M, Dijk FJ, Boekschoten M V., Faber J, Argilès JM, et al. Hypothalamic food intake regulation in a cancer-cachectic mouse model. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(2):159–69.
3. Dwarkasing JT, Boekschoten M V., Argilès JM, van Dijk M, Busquets S, Penna F, et al. Differences in food intake of tumour-bearing cachectic mice are associated with hypothalamic serotonin signalling. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015:84–94.
4. Molfino A, Iannace A, Colaiacomo MC, Farcomeni A, Emiliani A, Gualdi G, et al. Cancer anorexia: hypothalamic activity and its association with inflammation and appetite-regulating peptides in lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):40–7.
5. Sánchez-Lara K, Arrieta O, Pasaye E, Laviano A, Mercadillo RE, Sosa-Sánchez R, et al. Brain activity correlated with food preferences: A functional study comparing advanced non-small cell lung cancer patients with and without anorexia. *Nutrition*. 2013;29(7–8):1013–9.
6. Molfino A, Laviano A, Fanelli FR. Contribution of anorexia to tissue wasting in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4(4):249–53.

7. Molfino A, De Luca S, Muscaritoli M, Citro G, Fazi L, Mari A, et al. Timing of antioxidant supplementation is critical in improving anorexia in an experimentmodel of cancer. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(5):570–4.
8. Molfino A, Logorelli F, Citro G, Bertini G, Ramaccini C, Bollea MR, et al. Stimulation of the nicotine antiinflammatory pathway improves food intake and body composition in tumor-bearing rats. *Nutr Cancer.* 2011;63(2):295–9.
9. Laviano A, Molfino A, Seelaender M, Frascaria T, Bertini G, Ramaccini C, et al. Carnitine administration reduces cytokine levels, improves food intake, and ameliorates body composition in tumor-bearing rats. *Cancer Invest.* 2011;29(10):696–700.
10. Arezzo di Trifiletti A, Misino P, Giannantoni P, Giannantoni B, Cascino A, Fazi L, et al. Comparison of the performance of four different tools in diagnosing disease-associated anorexia and their relationship with nutritional, functional and clinical outcome measures in hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2013;32(4):527–32.
11. Van der Werf A, Arthey K, Hiesmayr M, Sulz I, Schindler K, Laviano A, et al. The determinants of reduced dietary intake in hospitalised colorectal cancer patients. *Support Care Cancer.* 2018;26(6):2039–47.
12. Schindler K, Themessl-Huber M, Hiesmayr M, Kosak S, Lainscak M, Laviano A, et al. To eat or not to eat? Indicators for reduced food intake in 91,245 patients hospitalized on nutritionDays 2006-2014 in 56 countries worldwide: A descriptive analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1393–402.
13. Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks and DSH. Validating Appetite Assessment Tools among Patients Receiving Hemodialysis. *Anal Chem.* 2015;25(4):368–79.

COMPOSICIÓN CORPORAL Y GASTO ENERGÉTICO EN DIFERENTES TIPOS DE NEOPLASIAS

Mtra. Virginia Raquel Martínez Roque¹
Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava²

¹Departamento de Nutrición
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

²Investigadora, Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

La desnutrición es una condición clínica ocasionada por un desequilibrio energético o nutricional que tiene efectos adversos en la composición y función corporal y en el desenlace clínico. Es una de las primeras manifestaciones en cualquier tipo de cáncer. Se estima que entre el 15 y el 40% de los pacientes con cáncer presentan un estado nutricional comprometido al momento del diagnóstico (1).

En pacientes con cualquier padecimiento oncológico, es común identificar alteraciones en el peso corporal total, y en especial en la masa libre de grasa hasta en el 80% de los pacientes según la neoplasia. Una considerable disminución muscular se relaciona con una función física deteriorada, una progresión tumoral más veloz, una menor supervivencia y una mayor incidencia de toxicidad relacionada a la quimioterapia (2).

Un mal estado nutricional de los pacientes con cáncer condiciona la efectividad y la respuesta al tratamiento, aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias como mayor tiempo de cicatrización o dehiscencia de la anastomosis e incrementa la morbimortalidad (3).

La desnutrición relacionada al cáncer se manifiesta principalmente por una gran pérdida de peso en un tiempo corto debido a múltiples alteraciones fisiológicas y metabólicas, estas últimas mediadas por citocinas proinflamatorias como el TNF- α e IL-6, proteínas de fase aguda o el complejo ubiquitina-proteasoma. Estas alteraciones se producen paralelamente al crecimiento tumoral y son más evidentes en el caso de tumores de crecimiento rápido como el de páncreas o pulmón (4). La pérdida de peso también puede deberse a una obstrucción mecánica del tracto digestivo por una masa neoplásica que puede producir dificultad para deglutir, saciedad temprana, náusea, vómito, oclusión o dolor abdominal (4). Los tumores también alteran las funciones de diversos órganos; por ejemplo, en el cáncer de páncreas o de vías biliares, existe una menor producción de enzimas digestivas, lo que ocasiona diarrea en el paciente.

La caquexia por cáncer es un síndrome multifactorial definido por la pérdida progresiva de masa muscular esquelética (con o sin pérdida de masa adiposa) que no puede ser completamente reversible por el apoyo nutricional convencional y que conduce a una alteración funcional progresiva. Su fisiopatología se caracteriza por un balance proteínico y energético negativo producido por una combinación variable de una menor ingestión de alimentos y alteraciones metabólicas (Fearon). Las citocinas proinflamatorias no sólo aumentan la degradación de proteínas tisulares, sino que también disminuyen su síntesis. La disminución de tejido adiposo está también relacionada con un aumento en las concentraciones de IL-1, IL-6 y TNF- α , así como del factor ZAG/LMF, responsable del aumento tanto en la movilización lipídica como en la utilización de los sustratos. El efecto de este factor se evidencia por un cambio del tejido adiposo de blanco a marrón, lo que provoca un aumento en la producción de ATP mitocondrial y, por lo tanto, eleva el gasto energético en estos pacientes (6,7).

El músculo esquelético es un tejido altamente metabólico involucrado en diversos procesos biológicos. El mecanismo principal para el mantenimiento de este tejido es la homeostasis entre la síntesis y la degradación de las proteínas; la alteración de cualquiera de estos resultará en una disminución de la muscular. Durante el desarrollo tumoral, los mecanismos hormonales que regulan la síntesis y degradación proteínica se afectan. Así, por ejemplo, la concentración de IGF-1, uno de los principales factores anabólicos, disminuye sensiblemente en el cáncer; en tanto que aumenta la producción de promotores del catabolismo como la angiotensina II, la IL-6, el IFN- γ y el TNF- α , entre otros (7).

La medición y seguimiento posterior de la composición corporal en los pacientes con cáncer es fundamental para optimizar el tratamiento nutricional. La composición corporal depende fundamentalmente de la ingestión, el gasto energético y la regulación metabólica.

La evaluación nutricional de los pacientes con cáncer considera mediciones objetivas como las antropométricas, bioquímicas, clínicas, dietéticas y funcionales, pero nunca debe dejar de lado las mediciones subjetivas. El principal marcador sérico del estado nutricional es la albuminemia, debido a que su concentración sérica se relaciona directamente con la supervivencia del paciente y su respuesta al tratamiento (8, 9). Una de las desventajas de este marcador es que también puede afectarse por un proceso de inflamación, lo que es común en pacientes oncológicos.

La anemia es también una alteración muy común en el cáncer, y generalmente se debe a deficiencia de hierro o vitamina B₁₂. Las deficiencias nutricionales en estos pacientes dependen directamente de la localización del cáncer. El cáncer colorrectal, por ejemplo, puede acompañarse de una deficiencia de vitamina B₁₂ y folatos. En cuanto a los minerales, en el cáncer de páncreas generalmente existe una deficiencia de calcio, selenio, zinc y hierro (10).

Uno de los factores que influyen de manera directa en el estado nutricional de los pacientes con cáncer es el tipo de tratamiento que reciben. Aproximadamente el 50% son sometidos a intervenciones quirúrgicas. Los efectos de la cirugía dependen del área operada. Así, por ejemplo, las cirugías de cabeza y cuello causan problemas de masticación y deglución, mientras que la cirugía digestiva reduce la capacidad funcional de los diferentes órganos del tubo digestivo y, por tanto, la digestión de los alimentos y absorción de nutrientes (11).

Paralelamente a la evaluación del estado nutricional, a lo largo de los años se han desarrollado múltiples herramientas de tamizaje nutricional para evaluar el riesgo de desnutrición del paciente. Una de ellas es la valoración global subjetiva (VGS), creada en 1982 por *Baker et al.* (12), que tiene el doble propósito de evaluar el riesgo de desnutrición y el estado nutricional sin necesidad de medir la composición corporal. Actualmente, es la herramienta de tamizaje más usada en la práctica clínica.

La VGS evalúa diversos elementos tanto de la historia clínica del paciente (cambios en peso durante los 6 meses previos, cambios en la ingestión, síntomas gastrointestinales con duración mayor a 2 semanas, capacidad funcional y patología actual), como de exploración física (pérdida de grasa subcutánea, depleción muscular, edema y ascitis) (13). De acuerdo con el puntaje obtenido, el paciente se puede clasificar como bien nutrido, con desnutrición moderada o con desnutrición grave.

A pesar de que la VGS es un método sencillo y preciso, no es útil para la identificación de los cambios en el estado nutricional a corto plazo, por lo que ésta se modificó y se diseñó la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VSG-GP), que evalúa la pérdida de peso basal relacionada con la terapia oncológica. Esta herramienta, además de contar con los elementos evaluados originalmente por el VGS, incluye más detalles de algunos elementos como cambios en el peso, síntomas, ingestión alimentaria y capacidad funcional, todos ellos informados directamente por los pacientes. La VSG-GP tiene una sensibilidad de 98% y una especificidad de 82% (14).

Los estudios utilizados para el análisis de la composición corporal en pacientes con cáncer incluyen antropometría, bioimpedancia eléctrica, DXA, tomografía axial computarizada (TAC), entre otros. Sin embargo, los métodos reconocidos como estándares de oro, como la TAC, no son usados de forma regular en la práctica debido a su baja viabilidad (15).

UTILIDAD DE LA CALORIMETRÍA INDIRECTA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La desnutrición en cáncer puede estar ocasionada por una reducción en la ingestión de alimentos y/o por un aumento en el gasto energético basal (GEB). En pacientes

sanos, este tiene una variación promedio de $\pm 10\%$ con respecto a las fórmulas; en pacientes con cáncer, la variación con respecto a las fórmulas puede ser de más de 110% si se encuentra en un estado hipermetabólico o $<90\%$ si es hipometabólico (16).

En cuanto al hipometabolismo, se cree que está asociado a alteraciones en la composición corporal, principalmente por una disminución de tejido metabólicamente activo; por otro lado, también se hipotetiza que puede ser una respuesta fisiológica adaptativa a una disminución de la ingestión de alimentos con el fin de lograr un balance entre la energía disponible y la requerida (17). Las concentraciones disminuidas de albúmina, prealbúmina, linfocitos e IGF-1, así como la elevación en la concentración de PCR, pueden ser utilizadas como marcadores para el diagnóstico y manejo del estado catabólico de estos pacientes (5).

La fisiopatología del hipermetabolismo en pacientes con cáncer aún no es del todo conocida. Se propone que la respuesta inflamatoria sistémica evidenciada por concentraciones elevadas de IL-6, IL-1 y TNF- α , puede ser la principal responsable en esta alteración. Estas citocinas están involucradas en la degradación proteínica, en el aumento de la lipólisis y en la alteración en la síntesis de glucosa. La elevación del GEB es común en los pacientes con cáncer pancreático, hepático o pulmonar (18). Uno de los principales factores que influyen en la alteración del GEB es el tumor en sí. Se estima que el tumor aumenta el GEB entre 100 y 1400 Kcal/día. Si existen metástasis en el hígado, el GEB puede verse aumentado hasta 343 Kcal/día por cada kilogramo que aumente la masa hepática (16). Esta alteración metabólica debe contemplarse como un blanco terapéutico, ya que se ha demostrado que es un predictor de toxicidad en estos pacientes (17).

El ángulo de fase, un componente de la bioimpedanciometría derivado de la resistencia y reactancia de los tejidos, es predictor de mortalidad debido a que su disminución sugiere muerte celular o disminución en la integridad de la membrana celular. En pacientes oncológicos, un ángulo de fase menor a 5.9° correlaciona con menor tiempo de supervivencia (3).

Otra alteración común en el cáncer es la disminución del coeficiente respiratorio, debido a que el tumor tiene una mayor extrusión de CO_2 . Los tumores sólidos producen una alta concentración de factor inducible de hipoxia-1 (FIH-1), proteína responsable de identificar las concentraciones de oxígeno y que induce la sobreexpresión de enzimas glucolíticas y anhidrasa carbónica IX, convirtiendo el bicarbonato en CO_2 (19).

Las guías de la Asociación Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN, por sus siglas en inglés) recomiendan un cuidado nutricional personalizado y elaborado a partir de los resultados de la calorimetría indirecta con el fin de cubrir los requerimientos energéticos y proteínicos de los pacientes (20).

REFERENCIAS

1. Dufau L. Prevalencia de desnutrición en pacientes oncológicos. *Diaeta*. 2010; 28: 31-36.
2. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: Molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 14: 58–74.
3. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr*. 2007; 26:667-76.
4. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2:27–35.
5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
6. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*. 2016; 5:e200-10.
7. Tisdale M. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev*. 2009; 89: 381–410.
8. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010; 9: 1–16.
9. Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *BMC Cancer*. 2017; 17: 1–8.
10. Escott-Stump S. *Nutrición, diagnóstico y tratamiento*. 7 ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams; 2012. P 731-798.
11. Avilés MZN, Gómez CJR. *Nutrición y cáncer*. En: Castro MMG, Méndez RYC, Suverza FA. *Nutrición en la práctica clínica*. México DF; Editorial Alfil; 2009. p 161-185.
12. Baker J, Detsy A, Wesson D, Wolman S. Nutritional Assessment — A Comparison of Clinical Judgment and Objective Measurements. *N Engl J Med*. 1982; 306: 969–72.
13. Makhija S, Baker J. The subjective global assessment: A review of its use in clinical practice. *Nutr Clin Pract*. 2008;23: 405–9.
14. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56: 779–85.
15. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 2920–6.

16. Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70: 1230–8.
17. Jouinot A, Vazeille C, Goldwasser F. Resting energy metabolism and anticancer treatments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018; 21: 145–51.
18. Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2016;68: 374–87.
19. Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol.* 2009 ; 19: 12-6.
20. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36:1187-1196.

ABORDAJE DE LAS DIARREAS EN NIÑOS: CAUSAS, DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO

Dra. Solange Heller Rouassant

Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Naucalpan, Estado de México

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda (DA) es una enfermedad común en niños en todo el mundo cuya principal consecuencia es la deshidratación. La DA asociada a infecciones bacterianas, virales o parasitarias (conocida también como gastroenteritis aguda), tiene una duración de menos de 14 días; algunos episodios de diarrea se prolongan y se convierten en diarrea persistente (DP) y se asocian a desnutrición crónica, deficiencias de micronutrientes, retraso en el neurodesarrollo e incremento en la morbilidad y mortalidad. La diarrea crónica (DC) se asocia frecuentemente a malabsorción intestinal, y puede ser de etiología variada según la edad en que se presenta; requiere diversos estudios diagnósticos, tratamientos específicos e intervenciones nutricionales.

CLASIFICACIÓN

Diarrea aguda: se define como la presencia de evacuaciones líquidas o semilíquidas y o incremento en la frecuencia de éstas (3 o más en 24 h), con o sin fiebre o vómito, cuya duración suele ser de menos de 7 días y nunca de más de 14 días (1,2). Otra definición de diarrea es la de un volumen de evacuaciones de mayor de 10 g/Kg/día en lactantes y niños pequeños y de más de 200 g/día en escolares y adolescentes (1,2).

Diarrea persistente: se refiere a un episodio de diarrea que inicia en forma súbita, que se prolonga por más de 14 días. Esta definición excluye causas específicas de DC, como enfermedad celiaca (EC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), etc.

Diarrea crónica: es aquella que dura más de 14 días o más de 28 días según algunos autores (el término puede incluir la diarrea persistente). Generalmente se refiere a un espectro amplio de enfermedades que pueden causar diarrea por tiempos muy prolongados e incluye diarreas asociadas a infecciones gastrointestinales (1,3).

FISIOPATOLOGÍA

De acuerdo con sus mecanismos fisiopatológicos, la diarrea puede ser de varios tipos (1,2,3,4):

Diarrea secretora: asociada a flujo de electrolitos y agua hacia la luz intestinal. Se producen evacuaciones líquidas de volúmenes elevados que no se modifican al suspender la vía oral, secundarias a secreción de los enterocitos por acción de agentes infecciosos, con desplazamiento de agua y electrolitos, inhibición de la reabsorción de sodio y estimulación de la secreción de sodio, cloro y bicarbonato por los enterocitos, por incremento del AMP_c (adenosin monofosfato cíclico) o del GMP_c (guanosin monofosfato cíclico). En la diarrea causada por toxinas bacterianas (ejemplo: *V. cholerae*, enterotoxinas termoestables de *E. coli*, *Clostridium difficile* y el rotavirus) se produce secreción de transmisores de células enteroendócrinas (ejemplo: 5-HT serotonina) y de acetilcolina, que se unen a receptores muscarínicos en las células epiteliales y a péptidos vasoactivos intestinales, con reducción de la absorción de ácidos biliares y aumento en su excreción fecal (5).

Diarrea osmótica: es aquella caracterizada por aumento de solutos en el lumen intestinal, secundaria a la presencia de nutrimentos no absorbidos en el tracto gastrointestinal y con daño de la mucosa. Frecuentemente se presentan alteraciones de digestión o absorción intestinal. En la intolerancia a la lactosa, la lactosa que no se absorbe en el intestino delgado pasa al colon y ocasiona diarrea.

Diarrea asociada con dismotilidad intestinal: se trata de aquella ocasionada por un aumento en la motilidad y velocidad del tránsito intestinal, presente en niños y adolescentes con trastornos funcionales digestivos (síndrome de intestino irritable y diarrea funcional) (6).

Diarrea inflamatoria: asociada a enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad celiaca (6).

DIARREA AGUDA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la enfermedad diarreica a nivel mundial sigue siendo causa de muerte frecuente en niños menores de 5 años (7).

En 2015 la OMS informó cerca de 60 defunciones por diarrea por cada 100,000 habitantes; la diarrea ocupa el segundo lugar de causa de muerte después de las infecciones respiratorias en países de bajos ingresos (7).

La DA es generalmente de etiología infecciosa, ésta suele ser acuosa, con evacuaciones disminuidas de consistencia o sanguinolenta (disentería, con sangre en las

evacuaciones) (8,9). Los principales agentes infecciosos de diarrea se describen a continuación (8,9).

- Virus: *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Astrovirus*, *Norovirus*, *Calicivirus*.
- Bacterias: *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli enterohemorrágica*, *Clostridium difficile*.
- Parásitos: *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Isospora belli*.

El cuadro clínico es el de una diarrea acuosa, con o sin vómitos, puede presentarse fiebre y en ocasiones diarrea sanguinolenta. La deshidratación es el síntoma más temible de la DA en lactantes y niños pequeños. Los estudios de laboratorio no están indicados en forma rutinaria, pero pueden ayudar a establecer la gravedad de la deshidratación. El estudio de moco fecal refleja la presencia de leucocitos, y un coprocultivo puede ser útil para detectar bacterias como *Salmonella* o *Shigella sp* (1,8).

La OMS ha publicado numerosos documentos de tratamiento y prevención de DA en niños (2005) y ha establecido los siguientes objetivos terapéuticos en el tratamiento de la DA en niños:

- a. Prevenir la deshidratación.
- b. Tratar la deshidratación.
- c. Prevenir el deterioro nutricional.
- d. Reducir la duración y gravedad de la diarrea y evitar nuevos episodios.

Rehidratación oral en niños: inicialmente se utilizaron soluciones con 90 mEq/l sodio, y posteriormente soluciones con menos sodio (75 mEq y 60 mEq), útiles para prevenir y tratar la deshidratación, con menor gasto fecal, duración de diarrea y vómitos al compararlas con las soluciones con 90 mEq/l sodio (10).

Alimentación en los niños con diarrea aguda: además de la rehidratación oral con soluciones de rehidratación oral (SRO) y si es necesario, por vía intravenosa, se debe continuar la lactancia materna y/ o restablecer la alimentación previa a la enfermedad, y suministrar antibióticos en cuadros de disentería. No se recomienda usar fórmulas lácteas infantiles diluidas. Aunque no se indica el uso rutinario de fórmulas lácteas sin lactosa (11) en lactantes no alimentados con leche materna, una fórmula libre de lactosa ayuda a la resolución más rápida de la diarrea (11,12).

La alimentación complementaria en niños de más de 6 meses de edad debe reiniciarse muy pronto, con cantidades que garanticen un aporte energético adecuado para reducir la duración de la diarrea, la recurrencia y el riesgo de desnutrición. En países en vías de desarrollo se recomienda fomentar el uso de alimentos locales, incluir

alimentos con fibra y grasa, y suplementar alimentos sólidos con aceites vegetales que incrementan su densidad energética (OMS) (11,12). La mayoría de jugos naturales y comerciales, ricos en fructosa, sacarosa y sorbitol, favorecen la diarrea por su osmolalidad elevada.

Además de la rehidratación oral y una alimentación adecuada, se usan diversos medicamentos adyuvantes que reducen el vómito, la duración de la diarrea, el número de evacuaciones y/o su peso (12,13). Estos medicamentos incluyen: antieméticos, antidiarreicos, micronutrientes, fibra, probióticos y prebióticos. Estos últimos pueden reducir la duración de la DA (14).

Antibióticos: su uso está indicado en casos de DA con disentería y en infecciones gastrointestinales por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* productora de toxina Shiga, *Vibrio cholerae* y *Clostridium difficile* (12,13).

Suplementación de zinc: en áreas con prevalencia elevada de deficiencia de zinc o de desnutrición, la suplementación con zinc durante el episodio de DA es útil en niños de 6 meses a 5 años, ya que reduce 12 horas el episodio de DA y 17 horas el de la DP (14,15). Las evidencias actuales no avalan el uso de zinc en niños menores de 6 meses, en niños sin desnutrición y en áreas en las que la prevalencia de deficiencia de zinc es baja (15,16).

Las intervenciones de tratamiento y prevención de DA en niños pequeños de países en vías de desarrollo con riesgo alto de desnutrición que mayor impacto han tenido son: el **tratamiento** con SRO, la suplementación de zinc de 10 a 14 días, y el uso de antibióticos en episodios de disentería, y en la **prevención** la vacuna de rotavirus, la suplementación rutinaria de vitamina A en niños de 6 a 59 meses de edad (2 veces/año), el saneamiento y purificación de agua casera, el lavado de manos con jabón y la lactancia materna (17).

DIARREA PERSISTENTE

En los países en vías de desarrollo, el desencadenante más importante de la DP es una DA de etiología infecciosa. Los factores que condicionan que una DA se prolongue a DP son: un tratamiento subóptimo, reinfecciones, desnutrición previa, inmunodeficiencia y deficiencia de micronutrientes, especialmente zinc y vitamina A.

Los principales agentes infecciosos responsables de DP son (8,18):

- Bacterias: *E. coli* enteroagresiva y *E. coli* enteropatógena, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium difficile*.

- Parásitos: *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis**, *Cryptosporidium spp**, *Entamoeba histolytica**, *Ciclospora caytanensis**
- Virus: *Astrovirus humano 3*, *Enterovirus*, *Picornavirus*.

*Asociados especialmente a virus de inmunodeficiencia humana.

El tratamiento de la DP asociada a infecciones incluye: 1) Rehidratación oral con SRO de baja osmolaridad, 2) Continuar la lactancia materna o alimentación previa al inicio de la enfermedad, con ingestión de alimentos que contengan pectina como la manzana y pera y 3) Garantizar una ingestión energética mínima de 100 Kcal/Kg/día y de 2 a 3 g proteínas/Kg/día, además de un aporte de micronutrientes (hierro, zinc y vitamina A) (12,18).

El síndrome postgastroenteritis se asocia a la persistencia de daño de la mucosa intestinal después de una DA y se caracteriza por malabsorción de disacáridos y/o absorción de antígenos extraños que causan alergia. Puede presentarse también sobrecrecimiento bacteriano intestinal, que se acompaña de alteraciones de la digestión y absorción intestinal (18).

DIARREA, DESNUTRICIÓN Y ENTEROPATÍA AMBIENTAL

La OMS ha establecido que los dos primeros años de vida representan una ventana de oportunidades para un buen crecimiento posterior. La diarrea en niños de áreas pobres y marginadas en esta etapa de la vida ocasiona desnutrición, retraso en el crecimiento y una reducción del potencial de coeficiente intelectual en la edad escolar. La diarrea, desnutrición y retraso en el crecimiento se han asociado a la "disfunción entérica ambiental" o enteropatía ambiental, entidad que se caracteriza por inflamación del intestino delgado, una arquitectura anormal de las vellosidades, malabsorción intestinal leve y permeabilidad intestinal. Esta enteropatía suele ser asintomática, pero se asocia claramente con retraso en el crecimiento. También se ha estudiado en los últimos años la interrelación de influencias ambientales y el desarrollo de la microbiota intestinal (19,20).

DIARREA CRÓNICA

Etiología: varía de acuerdo a la edad, estado nutricional, factores genéticos y factores ambientales. Puede ser secundaria a trastornos funcionales digestivos, malabsorción intestinal deficiente, trastornos inflamatorios, genéticos, infecciosos y post infecciosos.

En los recién nacidos (0 a 30 días de edad) las causas más importantes de DC son los trastornos asociados a diarreas congénitas, enteropatía autoinmune, alergia a proteínas de la leche de vaca (APLV), malabsorción de oligosacáridos y a enfermedad de Hirschsprung. Se agregan en los dos primeros años de vida la enfermedad celiaca, la fibrosis

quística, los cuadros post-gastroenteritis y la diarrea funcional. En los niños mayores de 2 años, escolares y adolescentes las principales causas de DC, además de los cuadros post-gastroenteritis, son la diarrea funcional en los niños pequeños, la diarrea asociada a antibióticos, las parasitosis intestinales, la enfermedad celiaca, el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y la intolerancia a la lactosa (2, 18). En el Cuadro 1 aparecen enunciadas las principales causas de DC en población pediátrica.

Cuadro 1. Principales causas de diarrea persistente o crónica en niños y adolescentes

Etiología infecciosa	Bacteriana, viral, parasitaria, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, síndrome post-gastroenteritis, esprue tropical, enteropatía ambiental.
Etiología no infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea asociada a sustancias exógenas: laxantes, exceso de hidratos de carbono, sorbitol. - Procesos digestivos anormales: Fibrosis quística, colestasis crónica, pancreatitis crónica, resección de ileon terminal. - Malabsorción de micronutrientes: Deficiencias de oligosacaridasas, síndrome de intestino corto. - Inmunológica/inflamatoria: Alergias alimentarias, enfermedad celiaca, inmunodeficiencias, enteropatía autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal. - Defectos estructurales de mucosa intestinal: Linfangiectasias, enfermedad de inclusiones en microvellosidades, enteropatía de "penachos". - Defectos de transporte de electrolitos o metabolitos: Acrodermatitis enteropática, clorhidrorrea congénita, abetalipoproteinemia.
Trastornos de motilidad	Enfermedad de Hirschsprung, pseudoobstrucción intestinal.
Neoplasia	Tumores neuroendocrinos, síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitosis.
Trastornos de motilidad	Diarrea funcional, síndrome de intestino irritable.

Modificado de Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(5):649-6.

El estudio de la DC se basa en los siguientes puntos principales:

- a. Edad.
- b. Patrón de crecimiento con pérdida o ganancia de peso.
- c. Características de las evacuaciones (acuosas, con esteatorrea, sangre o moco).

- d. Relación con la ingestión de algunos alimentos, y presencia de distensión abdominal, fatiga, vómito, dolores articulares, úlceras orales, edema, anemia, alteraciones de la coagulación, osteopenia y osteomalacia (2,3).

La historia clínica debe incluir: a) Interrogatorio de antecedentes familiares importantes en enfermedades como la APLV, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, la fibrosis quística, etc., b) Características de las evacuaciones, c) Valoración nutricional completa, con interrogatorio de alimentación, antropometría (peso/edad, longitud o talla/edad, circunferencia de brazo e índice de masa corporal (curvas de crecimiento de la OMS) (21), y parámetros bioquímicos y d) Exploración física completa que busca detectar signos de deficiencias nutrimentales, distensión abdominal, y alteraciones en la exploración perianal y tacto rectal.

Los estudios diagnósticos disponibles en la evaluación de la DC en población pediátrica se dividen en no invasivos e invasivos. El avance tecnológico de las últimas décadas ha permitido el desarrollo de estudios de endoscopia e imagenología abdominal más precisos, y menos solicitudes de otros estudios no invasivos. Se busca actualmente establecer diagnósticos de certeza de enfermedades específicas y no comprobar o descartar un síndrome de malabsorción intestinal (2,3,6). En la Tabla 2 se indican los principales estudios diagnósticos no invasivos que pueden realizarse en niños y adolescentes con DC, de acuerdo con su cuadro clínico.

La etiología infecciosa de la DC es frecuente en países en vías de desarrollo, por lo que se requieren estudios microbiológicos de bacterias y parásitos en materia fecal. El estudio microscópico del moco fecal permite detectar y cuantificar leucocitos polimorfonucleares que indican inflamación de la mucosa, eritrocitos, parásitos y hongos (18).

La cuantificación de grasas en heces de 72 horas (descrita por Van de Kamer en 1949) es una prueba útil y sencilla, poco disponible actualmente por la dificultad de recolección de heces por los pacientes y sus familiares, y la realización del estudio en el laboratorio. La tinción de Sudan III es una alternativa cualitativa que identifica glóbulos de grasa y apoya el diagnóstico de esteatorrea (2,3,6). Una prueba clásica para la evaluación de la malabsorción intestinal es la prueba de D-xilosa, una pentosa que se absorbe en forma activa y por difusión pasiva y se utiliza para evaluar la capacidad de absorción del intestino delgado. Actualmente se considera de valor limitado y ha sido reemplazada por la biopsia de intestino delgado por medio de panendoscopia, que junto con la colonoscopia representan los estudios invasivos más importante en la DC; el estudio histológico de la mucosa intestinal con microscopía de luz y en ocasiones microscopía electrónica demuestra o descarta enteropatía proximal, y se puede realizar medición de disacaridasas en la mucosa intestinal (2,3,6). Otros estudios diagnósticos no invasivos disponibles son los de imagenología abdominal como radiografías, ultrasonido, serie gastroduodenal con tránsito intestinal, tomografía computarizada y resonancia magnética (2,18).

Tabla 1. Pruebas diagnósticas no invasivas en diarrea crónica

Tipo de diarrea	Estudio
Todas	<ul style="list-style-type: none"> - Biometría hemática completa - Sedimentación globular y proteína C reactiva - Pruebas de coagulación - Colesterol, triglicéridos - Albumina, prealbúmina, transferrina - Inmunoglobulinas séricas - Micronutrientes y vitaminas - Sangre oculta en heces
Infeciosa	<ul style="list-style-type: none"> - Coprocultivo - Estudios de virus - Coproparasitoscópicos seriados - Moco fecal - Búsqueda de parásitos en líquido duodenal - Antígeno fecal de Giardia lamblia - Cultivo cuantitativo duodenal
Diarrea osmótica/secretora	<ul style="list-style-type: none"> - pH fecal, sustancias reductoras en heces - Prueba de hidrógeno espirado
Insuficiencia pancreática	<ul style="list-style-type: none"> - Amilasa y lipasa séricas - Tinción de Sudan para grasas - Esteatocrito - Cuantificación de grasas en heces de 72 horas - Elastasa fecal - Electrolitos en sudor
Enteropatía perdedora de proteínas	<ul style="list-style-type: none"> - α-1 antitripsina fecal - Albúmina marcada en heces
Enfermedad celiaca	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos antigliadina (IgA AGA y IgG AGA) - Anticuerpos IgA antiendomisio (IgA EMA), - Anticuerpos transglutaminasa anti-tisular (IgA tTG)
Enfermedad inflamatoria intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Calprotectina fecal
Alergia a proteínas de la leche de vaca	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas cutáneas de alergia (prick y parches) - IgE específicas a leche, soya, caseína, α- lactoalbúmina y β- lactoglobulina

Modificado de Guarino A, De Marco G. Persistent diarrhea, en Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, et al. Walker' s Pediatric Gastrointestinal disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management 5th Edition Volume 1. BC Decker Inc, Hamilton, Ontario, 2008:265-274 y Pezzella V, De Martino L, Passariello A et al. Investigation of chronic diarrhoea in infancy. Early Hum Dev. 2013;89(11):893-7.

Tratamiento médico de las diarreas crónicas: incluye medidas generales, valoración nutricional amplia, manejo nutricional con rehabilitación nutricional, dietas de eliminación y medicamentos específicos en algunas patologías. El manejo debe ser multidisciplinario.

El tratamiento nutricional incluye lactancia materna exclusiva, uso de fórmulas infantiles sin lactosa, fórmulas con diversos grados de hidrólisis, nutrición enteral por vía nasogástrica o través de gastrostomía, y nutrición parenteral parcial o total, continua o intermitente.

A continuación, se describen en forma sintética, los manejos médicos de algunos padecimientos que causan DC en población infantil:

1. *Fibrosis quística (FQ):* es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína *reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*. Esta proteína interviene en el paso del ion cloro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor y moco. Los principales órganos afectados son pulmones, páncreas, hígado y órganos sexuales. Los síntomas de insuficiencia pancreática asociada a FQ incluyen evacuaciones frecuentes, esteatorrea, flatulencia, distensión abdominal y heces semisólidas o diarreicas (22,23). El tratamiento de la FQ incluye la administración de enzimas pancreáticas, multivitamínicos, micronutrientes, tratamiento pulmonar intensivo con administración de la enzima dornasa- α en niños mayores de 5 a 6 años y un manejo nutricional adecuado.

El papel que juega la alimentación en la evolución de la FQ es crucial. Un tratamiento nutricional adecuado temprano en niños con FQ se asocia a lograr un peso más adecuado, mayor talla, mejor función pulmonar, menos complicaciones y mayor supervivencia a los 18 años. La presencia y grado de malabsorción intestinal, el sexo, el grado de alteración pulmonar y complicaciones como la enfermedad hepática afectan los requerimientos nutrimentales (22,23).

Los lactantes deben recibir lactancia materna siempre que sea posible o fórmulas lácteas infantiles estándar, junto con la administración de enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos y minerales. Después de iniciar la alimentación complementaria los lactantes deben recibir una dieta con alto aporte de energía, 35 a 40% del cual debe provenir de las grasas.

Actualmente se dispone de preparados comerciales con enzimas pancreáticas en dosis altas y en presentaciones efectivas. La forma más sencilla para calcular la dosis de enzimas pancreáticas está basada en unidades de lipasa/Kg/comida, con el siguiente esquema (23):

- Niños menores de 4 años: iniciar con 1000 U lipasa/Kg/comida o 10,000 U de lipasa/Kg/día divididas entre el número de tiempos de comida al día.
- Incrementar hasta 2500 U lipasa /Kg/ comida.
- Administrar la mitad de la dosis con colaciones pequeñas.

2. *Intolerancia a la lactosa*: las formas más frecuentes de intolerancia a la lactosa en niños y adolescentes son: a) La hipolactasia tipo adulto, que se hereda en forma autosómica recesiva y se manifiesta en forma temprana en la infancia, entre los 2 y 7 años, o después de los 11 a 14 años, y b) la deficiencia secundaria (transitoria) de lactasa, asociada a una enfermedad aguda o crónica, como una DA por rotavirus, parasitosis intestinales (frecuente en giardiasis), y asociada a otras enfermedades (24). El principal objetivo del tratamiento dietético es reducir o eliminar la ingestión de leche y de derivados lácteos y garantizar una ingestión diaria adecuada de calcio y de vitamina D. Frecuentemente los niños y adolescentes con intolerancia a la lactosa toleran yogurt o pequeñas cantidades de productos lácteos (24). Los suplementos enzimáticos de lactasa en cápsulas, tabletas masticables o gotas ayudan a la tolerancia a lácteos o alimentos que contienen lactosa. En nuestro país este tipo de productos se encuentran poco disponibles comercialmente y se utilizan poco.

3. *Alergia a proteínas de la leche de vaca*: es el resultado de una reacción clínica adversa por una respuesta inmunológica a un componente específico de la leche de vaca mediada o no mediada por IgE. Los pacientes con APLV pueden presentar síntomas cutáneos, respiratorios y digestivos. La APLV se manifiesta en los primeros años de vida por alteraciones gastrointestinales y nutricionales como el reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis, vaciamiento gástrico retardado, enteropatía, colitis, constipación, hemorragia de tubo digestivo bajo asociado a proctocolitis, dermatitis atópica y desnutrición crónica, síntomas que se acompañan de irritabilidad, llanto y rechazo a la alimentación (25). Para el manejo nutricional de la APLV existen las siguientes alternativas (25):

- Lactancia materna.
- Fórmulas extensamente hidrolizada (FeH) elaboradas con caseína o proteínas de suero de leche con diversos grados de hidrólisis térmica o enzimática o bien tratadas con ultrafiltración de forma que contengan péptidos con un peso molecular menor a 1500 kDa; y aminoácidos. Son fórmulas hipoalérgicas, libres de lactosa, con polímeros de glucosa o maltodextrinas y con o sin triglicéridos de cadena media en su composición.
- Fórmulas hidrolizadas a base de arroz, que a pesar de no ser hipoalérgicas se pueden usar en el manejo de la APLV.
- Fórmulas de soya, que están contraindicadas en lactantes menores de 6 meses y son útiles en algunos pacientes con APLV mediada por IgE después de esa edad.

- Fórmulas elementales a base de aminoácidos, que se indican ante la falta de respuesta a FeH, o como primera opción ante un caso de anafilaxis, esofagitis eosinofílica, y gastroenterocolitis inducida por alimentos y mediados por IgE con retraso o detención de crecimiento, eccema atópico grave, o con síntomas a pesar de ser alimentados con leche materna en forma exclusiva.

Es importante realizar un reto a la leche de vaca cerca de un mes después de haber iniciado la dieta de eliminación diagnóstica para confirmar la APLV. Posteriormente, la eliminación terapéutica de la leche de vaca debe ser de por lo menos 6 a 12 meses. Existen diversas maneras de realizar retos con leche de vaca o de reintroducirla en forma rápida o en forma lenta con leche sometida a altas temperaturas (en casa, a temperatura de horno), ya que el calor modifica la estructura de las proteínas de la leche de vaca y reduce la alergenicidad a las mismas. La introducción en la dieta de niños con APLV prolongada, de panecillos horneados (muffins) en forma paulatina, que tienen en su composición leche, huevo y trigo, ayuda al desarrollo de tolerancia a la leche de vaca (26).

4. *Síndrome de intestino corto y defectos estructurales de la mucosa intestinal*: el síndrome de intestino corto (SIC) congénito o adquirido es la manifestación extrema de la insuficiencia intestinal de absorber suficientes alimentos, líquidos, y electrólitos para un crecimiento y desarrollo normales. La nutrición parenteral total (NPT) prolongada que se requiere frecuentemente en estos niños incrementa el riesgo de mortalidad, enfermedad hepática asociada, infecciones de catéteres centrales y tiene un costo elevado. El objetivo del tratamiento a largo plazo de los niños con SIC es lograr la autonomía intestinal (18,27). La nutrición enteral por vía nasogástrica o por gastrostomía que puede administrarse en forma continua, combinada frecuentemente con nutrición parenteral es útil en niños con SIC después de un tiempo generalmente prolongado de NPT.

En padecimientos asociados a defectos estructurales de la mucosa intestinal como la enfermedad de inclusiones en microvellosidades y la enteropatía de "penachos", en los que los niños cursan con diarrea intratable, la NPT representa la única posibilidad de aporte energético, con una sobrevida pobre a corto y largo plazo (18,27). En pacientes en lo que se no se logra una autonomía intestinal, la única alternativa de sobrevida es la NPT a largo plazo, domiciliaria o el trasplante intestinal (27).

5. *Enfermedad celiaca (EC)*: se define como un padecimiento sistémico mediado inmunológicamente generado por el gluten del trigo, cebada y centeno y las prolaminas relacionadas en individuos genéticamente susceptibles y caracterizados

por múltiples manifestaciones clínicas y presencia de anticuerpos específicos (28). Las manifestaciones clínicas de la EC son muy variadas. La presentación clásica es diarrea crónica, anorexia, distensión abdominal, pérdida de peso, vómito, e irritabilidad o letargia poco tiempo después de la introducción de gluten en la dieta del lactante, entre los 12 meses y 3 años, con signos clínicos de desnutrición y/o retraso en el crecimiento y emaciación muscular con atrofia de glúteos. En niños mayores y adolescentes puede no haber síntomas, o presencia de anorexia, retraso en el crecimiento y la pubertad, anomalías menstruales, etc. (28).

El diagnóstico se establece con base en cuadro clínico, un panel celiaco positivo para la enfermedad, HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 positivos y cambios histológicos característicos duodenales (atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas). Cuando la concentración de anticuerpos antitransglutaminasa y el HLA son positivos, puede omitirse la biopsia duodenal. El diagnóstico se confirma con una respuesta clínica a una dieta libre de gluten y disminución consecuente de títulos de anticuerpos. La prueba de reto al gluten y la obtención de nuevas biopsias intestinales son necesarias únicamente en pacientes seleccionados con dudas diagnósticas (28,29).

6. *Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)*: incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn. Es un trastorno crónico inflamatorio del tracto gastrointestinal causado por una interacción de la genética, factores ambientales y la microbiota intestinal. Los síntomas clásicos en niños son pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea con sangre, aunque puede observarse también crecimiento pobre, anemia o manifestaciones extraintestinales. La diarrea se presenta en 74 a 98% de los niños con CU y en 30 a 78% de los niños con enfermedad de Crohn (30).

El tratamiento médico de la EII tiene como objetivo controlar síntomas, mejorar la calidad de vida, garantizar el crecimiento, prevenir complicaciones y reducir lo más posible los efectos adversos de los medicamentos. Los principales medicamentos que se utilizan en la EII son corticosteroides, nutrición enteral, aminosalicilatos, inmunomoduladores, terapia anti TNF y en ocasiones intervenciones quirúrgicas. La nutrición enteral ha tenido éxito en la enfermedad de Crohn, su duración se plantea generalmente para 8 a 12 semanas y se ha propuesto como terapia de primera línea en la enfermedad de Crohn (30).

TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

Diarrea funcional

El criterio diagnóstico de diarrea funcional, de acuerdo con los criterios de Roma IV, incluye los todos los siguientes (31):

1. Cuatro o más evacuaciones no formadas, abundantes y no dolorosas, por día.
2. Síntomas por más de 4 semanas.
3. Edad de inicio de 6 a 60 meses.
4. Con crecimiento normal si la ingestión energética es adecuada.

No se requiere tratamiento, se debe tranquilizar a los familiares del niño, proporcionar recomendaciones nutrimentales y evitar dietas restrictivas. Con una alimentación normal, la recuperación es espontánea.

Síndrome de intestino irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) en su expresión pediátrica se puede clasificar en subtipos de acuerdo con el patrón de evacuaciones predominante (32): SII con diarrea, SII con estreñimiento y SII inespecífico. El diagnóstico de SII debe incluir (durante 2 o más meses) todos los siguientes criterios (32):

- a. Dolor abdominal por lo menos 4 días al mes asociado con una o más de las siguientes condiciones:
 - Relacionado con la defecación.
 - Con cambios en la frecuencia de las evacuaciones.
 - Con cambios en la forma o apariencia de las evacuaciones.
- b. Persistencia del dolor aún después de mejorar el estreñimiento (los niños en los que el dolor desaparece tienen dolor abdominal funcional, no SII).
- c. Imposibilidad de explicar el cuadro clínico por otra enfermedad después una evaluación completa..

Ante un cuadro clínico de SII con diarrea deben descartarse otras patologías que causan DC.

El tratamiento médico del SII incluye el uso de probióticos, antiespasmódicos, aceite de menta, antidepresivos, terapias biopsicosociales (hipnoterapia, yoga, acupuntura) y en los últimos años la dieta baja en FODMAP (del inglés fermentable oligo-monosaccharides and polyols) (32).

REFERENCIAS

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1):132-52.

2. Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. Chronic diarrhea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(5):649-61.
3. Mathai J, Raju B, Bavdekar A; Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. Chronic and persistent diarrhea in infants and young children: status statement. *Indian Pediatr.* 2011; 48(1):37-42.
4. Brandt KG, Castro Antunes MM, Silva GA. Acute diarrhea: evidence-based management. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91(6 Suppl 1):S36-43.
5. Camilleri M, Nullens S, Nelsen T. Enteroendocrine and neuronal mechanisms in pathophysiology of acute infectious diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(1):19-27.
6. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev.* 2012; 33(5):207-17.
7. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025: The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Recuperado de www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en.
8. Tian L, Zhu X, Chen Z, Liu W, Li S, Yu W et al. Characteristics of bacterial pathogens associated with acute diarrhea in children under 5 years of age: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:253.
9. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med.* 2013; 368(12):1121-30.
10. Gaffey MF, Wazny K, Bassani DG, Bhutta ZA. Dietary management of childhood diarrhea in low-and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013; 13 (Suppl 3):S17.
11. MacGillivray S1, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (10):CD005433.
12. Salazar-Lindo E, Polanco Allué I, Gutiérrez-Castrellón P; Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA) [Ibero-Latin American guide clinical practice on the management of acute gastroenteritis in children under 5 years: pharmacological treatment]. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80 (Suppl 1):15-22.
13. Faure C. Role of antidiarrhoeal drugs as adjunctive therapies for acute diarrhoea in children. *Int J Pediatr.* 2013; 2013:612403.
14. Szajewska H. What is new on the term probiotics and the role of probiotics for the management of acute gastroenteritis. *Benef Microbes.* 2015; 6(2):185-7.
15. Lazzarini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12:CD005436.
16. Penny ME. Zinc supplementation in public health. *Ann Nutr Metab.* 2013; 62 (Suppl 1):31-42.
17. Guarino A, Winter H, Sandhu B, Quak SH, Lanata C. Acute gastroenteritis disease: Report of the FISPUGHAN Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(5):621-6.
18. Pezzella V, De Martino L, Passariello A, Cosenza L, Terrin G, Berni Canani R. Investigation of chronic diarrhoea in infancy. *Early Hum Dev.* 2013; 89(11):893-7.

19. Prendergast AJ, Kelly P. Interactions between intestinal pathogens enteropathy and malnutrition in developing countries, *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(3): 229-36.
20. Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull.* 2015; 36(1 Suppl):S76-87.
21. Green Corkins K, Teague EE. Pediatric Nutrition Assessment. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(1):40-51.
22. Milla CE, Moss RB. Recent advances in cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27:317-324.
23. Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(4):488-500.
24. GER Diagnóstico y Tratamiento de la Intolerancia a la Lactosa en niños. IMSS www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/733GER. 2014.
25. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (2):221-9.
26. Bloom KA, Huang FR, Bencharitwong R, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25(8): 740-6.
27. Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(1):92-5.
28. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1):136-60.
29. Koletzko S , Auricchio R, Dolinsek J et al. No need for routine endoscopy in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(3):267-269.
30. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(11):1053-60.
31. Benninga MA ,Faure C, Hyman PE et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016; 150:1443-1455.
32. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology.* 2016; 150:1456-1468.
33. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(4):418-27.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON INVOLUCRAMIENTO HEPÁTICO Y SU TRATAMIENTO DIETÉTICO

Dra. Irma Zazil Olivares Sandoval

Nutrióloga adscrita a la Unidad de Genética de la Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y SU DETECCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) fueron descritos por primera vez por el médico inglés Sir Archibald Garrod en 1902, quien mencionaba que se trataba de enfermedades que se debían al fracaso de una etapa de la secuencia metabólica debido a la pérdida o al mal funcionamiento de una enzima. Su definición sigue vigente, aunque ahora sabemos que no se trata únicamente de enzimas defectuosas, sino que incluye cualquier proteína involucrada en la ruta afectada (1).

El principio general de los EIM es entonces precisamente el de una ruta bloqueada que desencadena una cascada de manifestaciones bioquímicas y clínicas. Los avances en genética permitieron dilucidar que un defecto en un solo gen producía alguna de estas enfermedades (2).

Muchas de estos desórdenes tienen su inicio clínico al nacimiento, en su paso a la individualidad, al “adueñarse” el recién nacido de su propio metabolismo y procesar y utilizar lo que consume. De ahí la importancia de efectuar la prueba para la búsqueda en el recién nacido de estos padecimientos. El daño que producen los errores innatos del metabolismo tiene lugar en los primeros días de vida, y en las enfermedades menos agresivas a partir de la tercera semana de haber nacido. El tratamiento oportuno es sólo posible con un diagnóstico oportuno.

La idea de Robert Guthrie en 1963 de utilizar una gota de sangre en papel filtro para monitorear el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria y más adelante para diagnosticarlos, sirvió de base para la detección de muchas más enfermedades en la actualidad por medio de la espectrometría de masas en tándem cuyo empleo en esta área inició en los años 90 del siglo pasado (3). La recolección de sangre en papel filtro se practica en los recién nacidos, y se le conoce como prueba de tamiz neonatal.

La prueba gubernamental de tamiz neonatal en México incluye fenilcetonuria y galactosemia como errores innatos del metabolismo tratables con dieta, aunque la norma oficial mexicana enliste más enfermedades (4). Algunas instituciones de salud

cuentan con la tecnología de la espectrometría de masas en tándem y es posible la realización de un tamiz neonatal ampliado, también conocido como tamiz metabólico, que detecta muchas más enfermedades congénitas.

Por otro lado, experimentados especialistas en el tema consideran que para la mayoría de los EIM, el tamiz neonatal por espectrometría de masas en tándem tiene limitaciones: “es una prueba que puede ser demasiado lenta, cara y no confiable” [sic], por lo que es obligado utilizar un método sencillo de tamiz clínico antes de volcarse en pruebas bioquímicas sofisticadas (5). La auscultación clínica adecuada permite orientar al especialista hacia dónde dirigir su búsqueda y las pruebas que indicará.

Por lo tanto, los EIM deben abordarse para su diagnóstico tanto con el tamiz metabólico neonatal como con la exploración física y los datos clínicos.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON HEPATOPATÍA

El hígado es uno de los órganos más grandes del cuerpo, tiene numerosas funciones vitales y regula muchos procesos bioquímicos entre los que están el metabolismo y distribución de los nutrientes; transformación de nutrientes de alimentos ingeridos en metabolitos; síntesis y secreción de biomoléculas como proteínas séricas, factores de coagulación, colesterol y sales biliares; almacenamiento de glucosa como glucógeno, de minerales y vitaminas; eliminación de amonio, bilirrubinas, toxinas y metabolitos de medicamentos. Como centro de los procesos anabólicos y catabólicos, el hígado se ve afectado por muchos errores innatos del metabolismo. El diagnóstico y la intervención oportunos de alguna de estas enfermedades pueden ser vital para el paciente (6).

De acuerdo a la clasificación de Saudubray y col (5), y Demirbas y col (7), las enfermedades que producen problemas hepáticos pueden ordenarse por tipo de afectación hepática; algunos EIM tienen más de una manifestación hepática (cuadro 1).

Cuadro 1. Errores innatos del metabolismo enlistados por tipo de afectación hepática.

Falla hepática	<ul style="list-style-type: none"> - Galactosemia - Intolerancia hereditaria a la fructosa - Tirosinemia tipo 1 - Desórdenes mitocondriales: deficiencias en la cadena de transporte de electrones, POL-G1,MPV17,TWINKLE, desoxiguanosina cinasa, mutación LARS, síndrome GRACILE, deficiencia de fosfoenolpiruvato carboxilasa - Deficiencia de transaldolasa - Glucogenosis (deficiencia de enzima ramificante, glucogenosis tipo IV) - Enfermedad de Wilson
----------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Niemann-Pick C - Desórdenes en la oxidación de ácidos grasos (deficiencia de carnitin-palmitoil transferasa II, deficiencia primaria de carnitina, deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa, deficiencia de 3 hidroacil CoA de cadena larga)
Colestasis	<ul style="list-style-type: none"> - Galactosemia - Deficiencia de alfa-1-antitripsina - Enfermedad de Byler (síndrome colestásico intrahepático familiar progresivo) - Defectos en el metabolismo biliar - Deficiencia de citrina (citrulinemia tipo 2) - Desórdenes peroxisomales (enfermedad de Zellweger, enfermedad de Refsum infantil) - Enfermedad de Niemann-Pick C - Desórdenes en la síntesis de esteroides (acidemia mevalónica) - Síndrome CDG
Esteatosis	<ul style="list-style-type: none"> - Desórdenes en la oxidación de ácidos grasos - Desórdenes en el ciclo de la urea (deficiencia de ornitín-transcarbamilasa)
Hepatomegalia	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa - Glucogenosis tipo I, III, IV, VI y IX - Síndrome de Fanconi Bickel (deficiencia del transportador de glucosa 2) - Deficiencia de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa - Aciduria arginicosuccínica
Hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> - Niemann-Pick tipo A - Sialidosis tipo II - Enfermedad de células I - Galactosidosis - GM gangliosidosis - Intolerancia a la proteína lisinúrica - Acidemia mevalónica - Mucopolisacaridosis tipo VII - Enfermedad de Gaucher - Enfermedad de Sandhoff
Síndrome tipo Reye	<ul style="list-style-type: none"> - Defectos en la oxidación de ácidos grasos - Deficiencia de 3-hidroxi-3metil-glutaril CoA deshidrogenasa - Deficiencia de carnitin-palmitoil transferasa

Modificado de: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J (Eds). Inborn metabolic diseases. Fifth edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016:4.

Demirbas D, Brucker WJ, Berry G. Inborn errors of metabolism with hepatopathy. Metabolism defects of galactose, fructose and tyrosine. *Pediatr Clin N Am* 2018:337-52.

Los errores innatos del metabolismo que se describen con más amplitud en este escrito fueron seleccionadas por tener un impacto importante en las funciones hepáticas y favorecerse de una intervención dietética como tratamiento principal; en algunas glucogenosis y en la deficiencia de fructosa 1,6 difosfatasa, puede producirse hepatomegalia importante; y la galactosemia, la intolerancia a la fructosa y la tirosinemia pueden causar necrosis hepatocelular y falla hepática.

ENFERMEDADES QUE PRODUCEN HEPATOMEGALIA E HIPOGLUCEMIA

Glucogenosis

Las glucogenosis comprenden varias enfermedades hereditarias causadas por anomalías de las enzimas o de los transportadores que regulan la síntesis o la degradación del glucógeno. Entre las glucogenosis que tienen manifestación hepática y tratamiento dietético se encuentran las tipo I, III, VI y IX.

Glucogenosis tipo Ia o enfermedad de von Gierke

Defecto enzimático: glucosa-6-fosfatasa

Signos clínicos: hipoglucemias recurrentes con acidosis, "cara de muñeca", obesidad del tronco, detención del crecimiento, convulsiones por hipoglucemia, hepatomegalia, nefromegalia, atrofia muscular, estatura baja, tendencia a hemorragias. Se manifiesta entre los 3 a 6 meses de edad.

Diagnóstico: ↓ glucosa, ↑ lactato, ↑ triglicéridos, ↑ ácido úrico, a veces ↑ transaminasas; análisis de mutación molecular.

Tratamiento: evitar hipoglucemia con administración de hidratos de carbono complejos frecuentemente:

- Comidas frecuentes, cada 2-3-4 horas con hidratos de carbono de absorción lenta (polímeros de glucosa/maltrodextrina, almidón). Restringir consumo de sacarosa, fructosa y lactosa; fórmula de soya + calcio + calciferol
- Noches: infusión continua por sonda nasogástrica de glucosa, o, almidón de maíz crudo cada 2-3-4 horas en niños por vía bucal
- Alopurinol si es necesario

Monitoreo: glucemia entre 75 mg/dl y 100mg/dl (4.125-5.5mmol/l); lactato sanguíneo <2.2 mmol/l; lactato urinario < 0.06 mmol/mol creatina; triglicéridos normales; ácido úrico normal; pruebas de función hepática normales. Ultrasonido hepático y renal anual a partir de los 5 años de edad; densitometría ósea anual a partir de los 14 años.

Complicaciones: (en la segunda y tercera década de vida): adenomas hepáticos, osteoporosis, falla renal (8-10).

Glucogenosis tipo Ib

Defecto enzimático: glucosa-6-fosfato transferasa (sistema de transporte del retículo endoplásmico).

Signos clínicos: igual que Ia y neutropenia, disfunción leucocitaria, infecciones bacterianas, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal.

Manifestaciones y diagnóstico: igual que Ia.

Tratamiento: igual que Ia, y factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim).

Monitoreo: igual que Ia.

Complicaciones: neutropenia, infecciones recurrentes, enfermedad inflamatoria intestinal, úlceras bucales y enfermedad periodontal (8-10).

Glucogenosis tipo III o enfermedad de Cori o de Forbes o deficiencia de enzima desramificadora de glucógeno

Defecto enzimático: amilo-1,6-glucosidasa o desramificadora de glucógeno.

Signos clínicos: similar a tipo I pero menos graves: hipoglucemia, obesidad del tronco, detención del crecimiento, hepatomegalia, riñones tamaño normal, cardiomiopatía progresiva.

Diagnóstico: ↓ glucosa, ↓ aminoácidos: alanina, leucina, isoleucina, valina; ↑ colesterol, ↑ transaminasas; reto con glucosa: ↑ lactato; análisis de mutación molecular.

Tratamiento: evitar almacenamiento de glucógeno, minimizar cetosis y prevenir daño muscular, prevenir hipoglucemia.

- Comidas frecuentes, cada 2-3-4 horas con hidratos de carbono de absorción lenta (polímeros de glucosa/maltrodextrina, almidón).
- Almidón de maíz crudo cada 2-3-4 horas en niños por vía bucal, dosis menor que en la tipo I.
- Proteína: 3g/kg/día
- Evitar alcohol

Monitoreo: glucemia >75 mg/dl (4.125mmol/l); betahidroxibutirato <0.3 mmol/l. Ecocardiograma anual. Ultrasonido hepático anual o bianual.

Complicaciones: falla del crecimiento, hipertrofia cardiomiopática, miopatía, fibrosis hepática; diabetes mellitus II (8-11).

Glucogenosis tipo VI o enfermedad de Hers y glucogenosis tipo IX

Defecto enzimático: fosforilasa hepática (tipo VI) y fosforilasa cinasa hepática (tipo IX).

Signos clínicos: hipoglucemia leve, hepatomegalia, retraso en el crecimiento, hipotonía.

Diagnóstico: ↓ glucosa, ↑ lactato, ↑ transaminasas, cetosis, medición de actividad enzimática en leucocitos y eritrocitos, análisis de mutación molecular.

Tratamiento: evitar hipoglucemia y cetosis.

- Restricción del consumo de hidratos de carbono simples.
- Dieta alta en proteína: 2-2.5g/kg/día.
- Almidón de maíz crudo.
- En glucogenosis tipo IX, por las noches administrar almidón de maíz y proteína, en ocasiones es necesaria a la mitad de la noche.

Monitoreo: glucemia < 75 mg/dl (4.125 mmol/l), cetonas normales. Ultrasonido abdominal anual.

Complicaciones: Estatura baja, cirrosis (8,9).

Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa

Defecto enzimático: fructosa-1,6-bifosfatasa.

Signos clínicos: hipoglucemia leve, hepatomegalia leve, acidosis láctica grave, hiperventilación, cetosis.

Diagnóstico: ↑↑ lactato, ↑ cetonas, ↑ alanina, ↑ lactato/piruvato, gliceroluria, hipoglucemia leve.

Tratamiento: de emergencia: glucosa intravenosa (dextrosa al 10% a 1.25-1.5 veces), bicarbonato de sodio; de mantenimiento: dieta libre de fructosa, sacarosa, sorbitol y glicerol después de periodos de ayuno; cena tarde con almidón de maíz crudo o infusión nocturna continua de glucosa. El exceso de fructosa podría producir descompensación metabólica.

Monitoreo: glucosa y lactato en sangre normales.

Complicaciones: sólo en crisis aguda por hipoglucemia y acidosis severa, fatal en neonatos. El consumo de sorbitol y glicerol pueden precipitar crisis (8,9,12,13).

ENFERMEDADES QUE PRODUCEN FALLA HEPÁTICA

Galactosemia clásica

Defecto enzimático: galactosa-1-fosfato-uridil transferasa (GALT).

Signos clínicos: inicio al tercer o cuarto día de nacidos después de ser alimentados con leche: vómito, diarrea, ictericia, detención del crecimiento, colestasis, cataratas, encefalopatía, edema cerebral, función hepática alterada, sepsis por *Escherichia coli*, muerte por falla hepática y renal.

Diagnóstico: ↑ galactosa y de galactosa-1-fosfato (suero, eritrocitos, sangre en papel filtro), estudio enzimático, análisis mutacional.

Tratamiento: para homocigotos y después de tomar la muestra de sangre para diagnóstico: fórmula para lactante de aislado de proteína de soya sin carragenina, o fórmula elemental; dieta libre de lactosa y restringida en galactosa de por vida. Listas de alimentos disponibles en la Guía de Práctica Clínica de CENETEC (14).

Monitoreo: galactosa-1-fosfato en eritrocitos < 5mg/dl.

Complicaciones: dispraxias generalizadas, dificultades para el aprendizaje, deficiencias cognitivas, retraso mental, distonía, ataxia, temblores, baja densidad ósea, disfunción ovárica en adolescentes (7,9,15).

Galactosemia por deficiencia de GALE

Defecto enzimático: uridín difosfato-galactosa 4 epimerasa (GALE).

Signos clínicos: hipotonía, pobre succión, vómito, pérdida de peso, ictericia, hepatomegalia, y disfunción hepática.

Diagnóstico: ↑ galactosa y de la galactosa-1-fosfato (suero, eritrocitos, sangre en papel filtro), estudio enzimático, análisis mutacional, GALT normal.

Tratamiento: el mismo que en galactosemia clásica, aunque puede ser menos estricto.

Monitoreo: galactosa-1-fosfato en eritrocitos < 2 mg/dl.

Complicaciones: en pocos casos: dificultades de aprendizaje, retraso en el desarrollo, crecimiento pobre (7,9,15).

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Defecto enzimático: fructosa 1,6- bifosfato aldolasa B (o aldolasa B).

Signos clínicos: los recién nacidos alimentados con leche materna no muestran signos a menos que sean alimentados con fórmula para lactantes con fructosa (sacarosa) añadida. Cuando inicia alimentación complementaria: dolor abdominal, náusea, vómito, apatía, coma, disfunción hepática progresiva con hepatoesplenomegalia, hipoglucemia, disfunción tubular renal, falla del crecimiento, aversión a los alimentos dulces, no caries.

Diagnóstico: daño tubular renal: ↑ glucosa, albúmina, aminoácidos y sustancia reductoras en orina; efecto positivo al eliminar fructosa de la dieta; análisis mutacional; estudios enzimáticos.

Tratamiento: dieta estricta libre de fructosa, vitaminas suplementarias. Eliminar alimentos con fructosa, sacarosa o sorbitol. La administración de alimentación parenteral con fructosa, sorbitol o sacarosa puede provocar la muerte en estos pacientes. No dar medicamentos con fructosa. Se eliminan alimentos con jarabes con alto contenido de fructosa, miel de maíz, miel de abeja, miel de agave, melazas y azúcar de palma o coco.

Monitoreo: funciones hepáticas normales, crecimiento normal.

Complicaciones: acidosis láctica, hipofosfatemia, hipermagnesemia, hiperuricemia, hiperalaninemia, inapetencia, vómito, hepatomegalia, ictericia, hemorragia, síndrome de Fanconi (alteración de túbulos renales), falta de crecimiento, falla hepática, muerte. Las complicaciones se resuelven con la eliminación total de la fructosa de la dieta, y alcanza crecimiento y desarrollo normales (7, 16, 17).

Tirosinemia tipo I

Defecto enzimático: fumarilacetoacetasa.

Signos clínicos:

- Agudos en periodo neonatal: falla hepática, vómito, hemorragias, septicemia, hipoglucemia, síndrome de Fanconi.

- Crónicos después de 6 meses de vida: hepatomegalia, cirrosis, retraso del crecimiento, raquitismo hipofosfatémico, hematoma, síndrome de Fanconi, neuropatía, crisis neurológicas (por porfirinas), distonía, neuropatía periférica, puede llevar a falla respiratoria.

Diagnóstico: ácidos orgánicos urinarios: succinil acetona, fumaril acetoacetato, maleilacetocetato, ácido δ -aminolevulínico; aminoácidos plasmáticos: \uparrow tirosina, \uparrow metionina.

Realizar diagnóstico diferencial de otras enfermedades hepáticas: hepatitis neonatal, defectos de la cadena respiratoria, galactosemia, intolerancia a la fructosa y alteraciones en la síntesis de ácidos biliares.

Tratamiento: nitisinona [NTBC o 2 (2-nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3 ciclohexanediona] 1 mg/kg en dos dosis por día. El trasplante de hígado era el único tratamiento antes del NTBC, y se indica si el paciente no responde a este medicamento. Dieta restringida en proteína natural (restringida en aminoácidos fenilalanina y tirosina) que debe acompañarse de sustituto de proteína libre de fenilalanina y tirosina, y listas de alimentos equivalentes específicos.

Monitoreo: tirosina $<400 \mu\text{mol/l}$; succinil acetona normal con dos días de tratamiento, función hepática normal con una semana de tratamiento. Si no responde al NTBC, se indica trasplante de hígado. Tomografía o resonancia magnética de hígado anual. Si hay nódulos hepáticos o α -fetoproteína en suero: ultrasonido hepático semestral.

Complicaciones: carcinoma hepatocelular, falla renal (7,9,18,19).

A continuación se describen otros errores innatos del metabolismo que también muestran manifestaciones hepáticas aunque no es el signo más contundente ni reciben tratamiento dietético que modifique el fenotipo de manera franca como en los antes descritos.

REFERENCIAS

1. Childs B, Valle D, Jiménez-Sánchez G. The inborn error and biochemical individuality. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. (Eds) *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th edition, Mc Graw-Hill. USA 2001:155-66.
2. Michals Matalon K. Introduction to genetics and genetics of inherited metabolic disorders. In: Acosta PB (Ed). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Jones and Bartlett Publishers, USA 2010: 1-19.
3. Frazier D. Newborn screening by mass spectrometry. En Acosta PB (Ed). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Jones and Bartlett Publishers, USA 2010:21-65.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de defectos al nacimiento. *Diario Oficial de la Federación*, 2002.
5. Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J (Eds). *Inborn metabolic diseases*. Fifth edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016:4.
6. Dias-Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, Pinto C. Falla hepática aguda asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en niños pequeños. *An Pediatr (Barc)*.2018, 88(2):69-74.
7. Demirbas D, Brucker WJ, Berry G. Inborn errors of metabolism with hepatopathy. *Metabolism defects of galactose, fructose and tyrosine*. *Pediatr Clin N Am* 2018:337-52.
8. Weinstein D, Steuerwald U, de Souza C, Derks T. Inborn errors of metabolism with hypoglycemia. *Glycogen storage diseases and inherited disorders of gluconeogenesis*. *Pediatr Clin N Am* 2018: 247-65.
9. Zschocke J, Hoffman GF. *Vademecum metabolicum. Manual of metabolic paediatrics*. Second edition. Milupa GmbH-Schattauer Germany 2004.
10. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Burns Wechsler S, Weinstein D, Wolfsdorf JI, Watson MS. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Gen Med* 2014;16(11):1-29.
11. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, Chung WK, Desai DM, El-Gharbawy A, Haller R, Smit GP, Smith AD, Hobson-Webb LD, Wechsler SB, Weinstein DA, Watson MS; ACMG. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010; 12(7):446-63.
12. Lebigot E, Brassier A, Zater M, Imanci D, Feillet F, Théron P, de Lonlay P, Boutron A. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(5):881-7.
13. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altınok Y et al. International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2018, 13(1):21.

14. Galactosemia. Tamizaje, diagnóstico, tratamiento médico de las complicaciones e intervención nutricional. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 29/06/2017:36-7 Recuperado de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.
15. Acosta PB. Nutrition management of patients with inherited disorders of galactose metabolism. In: Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. Jones and Bartlett Publishers, USA 2010: 343-67.
16. Păcurar D, Leăanu G, Dijmărescu I, Tincu IF, Gherghiceanu M, Orăeanu D. Genetic disorder in carbohydrates metabolism: hereditary fructose intolerance associated with celiac disease. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(3):1109-13.
17. Li H, Byers HM, Diaz-Kuan A, Vos MB, Hall PL, Tortorelli S, Singh R, Wallenstein MB, Allain M, Dimmock DP, Farrell RM, McCandless S, Gambello MJ. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. Mol Genet Metab 2018, 123(4):428-32.
18. Acosta PB, Michals Matalon K. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In: Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. Jones and Bartlett Publishers, USA 2010: 153-74.
19. van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. In: Tanguay RM (Ed) Hereditary tyrosinemia. Adv Exp Med Biol. Springer, Canada 2017;959:197-204.

OTROS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO CON MANIFESTACIONES HEPÁTICAS

Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava

Investigadora voluntaria

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Hemocromatosis hereditaria (HH)

Es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo caracterizada por una absorción intestinal elevada del hierro proveniente de la dieta (1, 2). Esta alteración puede llevar a concentraciones séricas muy elevadas de ferritina y depósitos de hierro en diversos órganos. Se estima que aproximadamente 1 de cada 300 casos de EIM corresponde a esta enfermedad. Afecta principalmente a personas caucásicas de origen europeo.

El hierro dietético no se absorbe fácilmente. Aproximadamente el 10% del hierro consumido se metaboliza en intestino. En pacientes sanos, la concentración sérica de hierro se mantiene constante, y los depósitos de hierro hepáticos pueden variar de 300 mg a 1 g. En pacientes con HH, estas concentraciones pueden ser de 20 a 30 g. Este exceso de hierro depositado y su imposibilidad de ser eliminado produce daño orgánico múltiple, principalmente cirrosis hepática, hipogonadismo y diabetes mellitus.

La principal mutación genética relacionada con el 80% de los casos de HH afecta el gen que codifica para la HFE, una proteína de membrana que interviene en la detección de concentraciones circulantes de transferrina con hierro y en la transmisión de dicha señal a las células. Cuando la concentración celular de hierro disminuye, interactúan la HFE y la TRF1 y cuando esta concentración aumenta, ambas moléculas se disocian. La interacción activa una vía de señalización que estimula la síntesis de hepcidina, una hormona reguladora del hierro. En la HH existen defectos en la codificación de la HFE, lo que afecta la cascada de reacciones y ocasiona una disminución de la hepcidina y, por consiguiente, una mayor absorción del hierro proveniente de la dieta.

Actualmente se han identificado cuatro variantes de esta enfermedad. La HH tipo 2, o juvenil presenta manifestaciones clínicas antes de la tercera década de vida y estos pacientes presentan aún mayor riesgo de daño hepático. El subtipo II1 está asociada con mutaciones en la hemojuvelina (proteína reguladora de la hepcidina (3) y el tipo IIb con mutaciones en la hepcidina (4).

De igual manera, se han informado casos de hemocromatosis neonatal, resultado de una enfermedad hepática aloinmune en la madre gestante, en quien se llevan a cabo respuestas autoinmunes hacia los hepatocitos del feto y, por lo tanto, alteran el metabolismo de hierro y se acumula a nivel sistémico (5).

El tratamiento habitual de esta patología es a través de una flebotomía, que permite el control de las reservas de hierro en la hemoglobina mediante la pérdida de sangre y también induce eritropoyesis, lo que ayuda a movilizar el hierro depositado. Se estima que cada sesión de flebotomía remueve de 200 a 250 mg de hierro (6).

A pesar de que esta enfermedad se exacerba con el consumo de hierro en la dieta, la disminución del consumo de hierro no la mejora. En su lugar, se recomienda evitar el consumo de suplementos que contengan hierro, así como de vitamina C, debido a que facilita la absorción de hierro (7).

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

Este proceso patológico está compuesto por múltiples alteraciones genéticas manifestadas por episodios de hipoglucemias hiperinsulinémicas causadas por una secreción inadecuada de insulina de las células β -pancreáticas. Estas alteraciones no incluyen aquellas hipoglucemias causadas por resistencia a la insulina o hipoglucemias hiperinsulinémicas adquiridas.

Esta alteración genética afecta aproximadamente a 1 de cada 50,000 recién nacidos. Regularmente, las hipoglucemias graves en recién nacidos se manifiestan mediante convulsiones. La mayoría de los bebés recién nacidos que la presentan tienen un peso al nacer promedio de 3.7 kg. Las hipoglucemias son constantes tanto en ayuno como después del consumo de alimentos. En esta edad, si se buscara mantener una concentración de glucosa dentro de la normalidad se necesitaría una administración intravenosa de 17 mg glucosa/Kg/min.

Después de los primeros 12 meses de vida, los síntomas de hipoglucemia son palidez, desmayos, taquicardias y sudoración. Para mantener una concentración plasmática de glucosa dentro de la normalidad se requeriría una administración intravenosa de 12 a 13 mg/Kg/min (8). Actualmente, se han identificado mutaciones en al menos cinco genes asociados a la codificación de gluocinasa, glutamato deshidrogenasa, 3-hidroxiacil-Coa deshidrogenasa y de dos componentes de los canales de potasio sensibles a ATP. Esta última mutación es la causa más común de la hiperinsulinemia congénita, que es tratada mediante la resección del páncreas (9).

ENFERMEDAD DE BYLER

Es parte de un grupo heterogéneo de enfermedades de tipo autosómico- recesivas denominadas como colestasis intrahepáticas familiares progresivas (CIFP), que se caracterizan por una alteración en la formación de bilis y se manifiestan con colestasis hepatocelular. Se estima que estas colestasis afectan entre 1/50,000 y 1/100,000 niños nacidos.

El tipo 1, llamado PFIC1 o enfermedad de Byler, está causado por mutaciones en el gen ATP8B1. La menor expresión de este gen: a) disminuye la regulación del FXR, un receptor nuclear involucrado en la regulación del metabolismo de ácidos biliares; b) disminuye la de la BSEP (bomba exportadora de sales biliares) en el hígado; c) aumenta la regulación de la síntesis de ácido biliar; d) aumenta la regulación del transportador apical de sales biliares dependientes de sodio (10).

Es fundamental un tratamiento nutricional adecuado, que consiste en la administración de fórmulas enterales con triglicéridos de cadena media y suplementación de vitaminas liposolubles (30), además de la administración del ácido ursodesoxicólico, rifampicina, derivación biliar parcial externa, exclusión ileal y, por último, el trasplante hepático, indicado en pacientes con colestasis grave y cirrosis avanzada, mismo que constituye un método curativo de esta enfermedad (11).

GALACTOSIALIDOSIS

Es una enfermedad metabólica lisosomal minoritaria autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad concuerdan con las de otras enfermedades lisosomales: rasgos faciales toscos, visceromegalia, alteraciones oculares y disostosis. La prevalencia real de esta enfermedad en niños se desconoce, ya que sólo se han registrado 20 casos desde 2014 (12).

Esta patología se debe a mutaciones en el gen CTSA que codifica para la PPCA, una enzima lisosómica con funciones protectoras y catalíticas y que se asocia con la activación y estabilización de β -galactosidasa (GLB1) y de neuraminidasa (NEU1). La galactosialidosis, por tanto, se caracteriza por deficiencia de GLB1 y NEU1 (13). Clínicamente se manifiesta entre los 0 y 3 meses de vida con proteinuria, hipotonia, telangiectasias y, ocasionalmente, ascitis fetal y opacidad de la córnea.

La galactosialidosis infantil tardía se manifiesta durante los primeros meses de vida con hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple y rasgos faciales toscos (14).

Actualmente, no existe tratamiento específico para este padecimiento pero se recomienda el tratamiento de manifestaciones clínicas como las convulsiones y fallas orgánicas (15).

SIALIDOSIS TIPO II

Es una enfermedad de depósito lisosómico caracterizada por una deficiencia de neuraminidasa, encargada de la separación del ácido siálico terminal de los sialiloligosacáridos procedentes del metabolismo de las glucoproteínas, glucolípidos y de oligo y polisacáridos. Este padecimiento se diagnostica por excreción en orina elevada de sialiloligosacáridos y acumulación en vesículas citoplasmáticas de material rico en ácido siálico (16).

En pacientes pediátricos se manifiesta principalmente de dos formas: congénita e infantil. La sialidosis congénita se caracteriza por ascitis fetal al nacer y puede llevar a la muerte del producto al momento del parto o al poco tiempo.

La forma infantil, también conocida como la tipo 2b, comienza a manifestarse en el primer año de vida y está caracterizado por visceromegalia y disostosis múltiples, retraso mental y mioclono (17).

Actualmente, no se ha comprobado la utilidad de alguna terapia para este padecimiento, a no ser del manejo adecuado de las manifestaciones clínicas.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII (MPS TIPO VII)

También conocida como síndrome de Sly, es una alteración autosómica recesiva lisosomal caracterizada por la deficiencia de la actividad de β -glucuronidasa, enzima involucrada en la degradación de tres glucosaminoglucanos. En su ausencia, los sulfatos de condroitina, dermatán y heparán no se degradan completamente, por lo que se acumulan en el tejido lisosomal de muchos tejidos, ocasionando su disfunción.

Debido a que esta enfermedad es muy rara, no se tiene una prevalencia precisa. Se estima que esta enfermedad afecta a 1 de cada 300,000 a 2,000,000 de nacidos vivos. Sin embargo, muchos de los casos pudieron no haber sido registrados debido a muerte in utero o a una edad temprana sin diagnóstico.

Aproximadamente el 34% de los pacientes son diagnosticados de forma prenatal o antes de los 12 meses de vida. Las primeras manifestaciones de esta enfermedad es la ascitis fetal, hernias, hepatoesplenomegalia, displasia esquelética, problemas cardíacos y respiratorios, retraso mental e infecciones del oído.

La mayoría de los pacientes que padecen esta enfermedad presentan daño cognitivo, hepatoesplenomegalia y displasia esquelética. Aunque muchos de los enfermos presentan manifestaciones graves al nacer o en los primeros meses de vida, han existido casos con manifestaciones muy atenuadas con una supervivencia hasta la quinta década de la vida (18).

En 2017, la FDA aprobó una terapia de reemplazo enzimático de β -glucuronidasa para el tratamiento de la MPS tipo VII por medio de vestronidasa α -vjbk luego de un ensayo clínico que incluyó 23 pacientes (5 meses a 25 años de edad) con MPS VII. Los pacientes recibieron 4mg vestronidasa α -vjbk/kg por vía intravenosa cada 2 semanas durante 164 semanas. La eficacia fue medida principalmente por: a) una prueba de caminata durante 6 minutos en los 10 pacientes que mejor lo realizaran; b) Una mejoría en función pulmonar del 21% en un paciente; c) Una reducción del volumen hepático y del bazo en dos pacientes que al inicio presentaron hepatoesplenomegalia después de 26 semanas de tratamiento (19).

La MPS tipo VII también puede tratarse por medio de un trasplante de médula ósea. Aun cuando existen aproximadamente 10 casos con buenos resultados hasta ahora, no se conoce con exactitud sus efectos a largo plazo; ayuda a prevenir y disminuir las complicaciones neurológicas aunque su efecto es limitado en la enfermedad esquelética a no ser que el trasplante se realice de forma temprana (20).

DEFICIENCIA DE α -1-ANTITRIPSINA

La α -1-antitripsina se sintetiza principalmente en los hepatocitos y actúa como protector del tejido alveolar del daño proteolítico causado por diferentes enzimas. Su producción en el hígado depende de algunos mediadores inflamatorios. La inhibición de esta proteína es un factor precursor del desarrollo de enfermedad hepática y pulmonar.

La deficiencia de α -1-antitripsina (DAAT) es una alteración genética que se manifiesta normalmente como enfisema pulmonar y cirrosis hepática. Está caracterizada por una disminución en las concentraciones de α -1-antitripsina, el principal inhibidor de proteasa en el hombre. Se estima que en Europa y en EUA hay una prevalencia de 1 en 2,500 a 5,000 recién nacidos.

El síndrome hepático neonatal ocurre en un pequeño porcentaje de recién nacidos y se manifiesta por ictericia prolongada al nacer con hiperbilirrubinemia conjugada y enzimas hepáticas anormales que se debe a la polimerización crónica de α -1-antitripsina, que daña los hepatocitos y finalmente desencadena el desarrollo de cirrosis.

Actualmente, no existen opciones de tratamiento farmacológico para la DAAT pero se recomienda el tratamiento de las manifestaciones hepáticas y pulmonares. El único tratamiento posible es el trasplante hepático (21).

GANGLIOSIDOSIS TIPO 1 (GM1)

Es una enfermedad de acúmulo lisosomal causada por mutaciones en el gen de la enzima β -galactosidasa. Se manifiesta por visceromegalia, disostosis y deformación facial, entre otras características (22).

Se estima que tiene una prevalencia de 1 en 100,000 a 200,000 nacimientos. Esta puede ser categorizada de acuerdo con el fenotipo clínico: 1) Tipo 1 o infantil, con manifestaciones clínicas desde el nacimiento hasta los 6 meses, con una progresión rápida que incluye hipotonía, degeneración grave del SNC y muerte antes de los 2 años de vida; 2) Tipo 2 o infantil tardía y juvenil, con manifestaciones entre los primeros 7 meses de vida y los 3 años. Sus signos clínicos incluyen retrasos en el desarrollo cognitivo y motor; 3) Tipo 3 o adulto, que se presenta entre los 3 y los 30 años de edad, de progresión más lenta.

La GM1 es el resultado de los depósitos gangliósidos en diferentes tejidos. Sin embargo, la patogénesis exacta de la enfermedad aún no se conoce.

Actualmente, la única terapia disponible para la GM1 consiste en el manejo de los síntomas resultantes de esta alteración. Se han explorado diversas estrategias como trasplante de médula ósea, terapia génica y terapia de reducción de sustratos. Recientemente se desarrolló una estrategia que utiliza chaperones químicos como el NOEV, que estabiliza la β -galactosidasa mutante y restaura la actividad enzimática. Su administración en ratones aumentó la actividad de dicha enzima y previno el deterioro neurológico. Sin embargo, para que este tratamiento sea viable, el paciente debe tener al menos una ligera actividad de esta enzima (23).

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK (ENP) TIPO 1A

La ENP se caracteriza por una acumulación lipídica tisular y una infiltración de células espumosas en los tejidos. Su presentación clínica incluye hepatoesplenomegalia, insuficiencia pulmonar y alteraciones en el sistema nervioso central. En esta enfermedad existen dos alteraciones. La primera (presente en la ENP tipos A y B) se debe a una deficiencia en la actividad de la enzima ácido esfingomielinasa (ASM), encargada de la degradación de las esfingomielinas. La segunda consiste en una función defectuosa del transporte de colesterol, anomalía característica sobre todo en la ENP tipo C (24).

Los pacientes con ENP tipo A presentan hepatoesplenomegalia y un retraso en el desarrollo. A comparación del tipo B, está caracterizada por una neurodegeneración progresiva con hipotonía y un desarrollo comprometido. Regularmente estos pacientes presentan una ingestión disminuida ocasionada por hipotonía, succión débil y poca compresión gástrica. La causa de muerte más frecuente en estos pacientes es falla respiratoria debida a infección pulmonar (25). Además, se observan células espumosas cargadas de lípidos en diferentes órganos como el hígado, bazo, nodos linfáticos, corteza adrenal, pulmones y médula ósea. En estos pacientes existe atrofia cerebral de la corteza cerebral y cerebelar y gliosis en materias blanca y gris, hallazgos frecuentes en procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Huntington. Las células espumosas en hígado se depositan en hepatocitos, células de Kupffer y epitelio del ducto biliar. Algunos estudios en ratones han demostrado que una menor expresión de ASM causa una mayor expresión de la catepsina B, que promueve la fibrosis. De igual forma, las células espumosas también infiltran médula ósea, huesos y cartílago, lo que causa dolor articular. Debido a las anomalías en el hígado y el bazo, estos pacientes regularmente presentan plaquetopenia, disminución de c-HDL y aumento de c-LDL y triglicéridos.

El principal lípido acumulado es la esfingomielina, uno de los principales fosfolípidos de la membrana celular y de la vaina de mielina.

La ASM es una enzima catalizadora de esfingomielina en el lisosoma que produce fosocolina y ceramidas. Dentro de los lisosomas, la ASM actúa como un agente homeostático de esfingolípidos mediante la interacción con otras hidrolasas. Cuando existe un proceso de estrés el ASM se trasloca de los lisosomas a la membrana plasmática en donde también puede hidrolizar la esfingomielina a ceramida. Esto ocasiona una reorganización de los lípidos membranales y estimula diversas señalizaciones. Esto sugiere que la expresión clínica de la ENP tipo A puede ser debido a anomalías lipídicas en el lisosoma y en la membrana lo que provoca alteraciones en la señalización celular. Un ejemplo de esta anomalía sucede en la formación y función de la sinapsis.

Las ceramidas son producto de la hidrólisis de esfingomielina por la ASM. Tienen una función de señalización y se elevan en procesos patológicos como la sepsis y fibrosis y, desde luego, en la ENP tipo A, lo que puede ocasionar mayor apoptosis celular.

Entre las diversas terapias para la ENP tipo A se incluye el trasplante de médula ósea, aunque no se ha documentado ningún caso en pacientes pediátricos. En un modelo de esta enfermedad, en ratones recién nacidos el trasplante de médula ósea mejoró algunos parámetros en los órganos reticuloendoteliales, no así las manifestaciones neuronales. Igualmente, el intercambio enzimático sólo se ha evaluado en pacientes adultos (24).

ALTERACIONES DE LOS PEROXISOMAS

Los peroxisomas funcionan como catalizadores (β -oxidación de cadenas muy largas de ácidos grasos, oxidación de ácidos piperídico, fitánico, pristánico y ácidos dicarboxílicos y degradación de peróxido de hidrógeno mediante catalasa) y como anabolizadores (síntesis de ácidos biliares y plasmalógenos). Las enfermedades peroxisómicas se caracterizan por una disminución en la función de estos organelos, lo que afecta el funcionamiento neuronal. Las alteraciones peroxisómicas se producen en su biogénesis o bien en el funcionamiento de una sola de sus enzimas. Entre las primeras se mencionan:

- Síndrome de Zellweger.
- Adrenoleucodistrofia neonatal.
- Enfermedad infantil de Refsum.
- Condrodisplasia *punctata* rizomélica tipo 1.

Las patologías asociadas a la deficiencia de una sola enzima peroxisómica son:

- Adrenoleucodistrofia ligada a X y adrenomieloneuropatía (deficiencia de proteína de adrenoleucodistrofia, proteína de la membrana peroxisómica).
- Enfermedad de Refsum (deficiencia de fitanoil CoA deshidroxilasa).
- Deficiencia de acil CoA oxidasa.
- Deficiencia de proteína bifuncional-D.
- Condrodisplasia *punctata* rizomélica tipo 2 (deficiencia de dihidroxi-acetona fosfato aciltransferasa).
- Condrodisplasia *punctata* rizomélica tipo 2 (deficiencia de alquildihidroxiacetona fosfato sintasa).
- Deficiencia de α -metilacil-CoA racemasa
- Deficiencia de proteína peroxisómica transportadora de esteroides X.
- Acatasemia (deficiencia de catalasa).
- Hiperoxaluria tipo 1 (deficiencia de alanina glioxilato aminotransferasa).

Se estima que estas alteraciones ocurren hasta en 1 de cada 10,000 nacimientos. La más común en términos generales es la adrenoleucodistrofia ligada a X, y en la infancia temprana el síndrome Zellweger con una incidencia de 1 en 50,000 a 100,000 nacimientos.

Uno de los marcadores de las alteraciones peroxisómicas es la elevación en la concentración sanguínea de ácidos grasos de cadena muy larga, que por acumularse en las neuronas producen daño en las mismas. Asimismo, también afectan la membrana eritrocitaria y las células adrenales, lo que disminuye su respuesta ante la hormona adrenocorticotrópica.

La presentación clínica de este conjunto de enfermedades varía con la edad:

- Neonatos: hipotonía, convulsiones, encefalopatía, dimorfismo craneofacial y anomalías esqueléticas.
- Lactantes menores de 6 meses: dismorfismo craneofacial, desarrollo comprometido, hepatomegalia, ictericia prolongada, anomalías visuales, falla hepática, hipocolesterolemia y osteoporosis.
- 6 meses a 4 años: retraso psicomotor, disfunción neurológica, pérdida auditiva, anomalías visuales y osteoporosis.
- Niños mayores de 4 años: cambios del comportamiento, deterioro intelectual, neuropatía periférica, anomalías visuales, pérdida auditiva, desmielinización de la materia blanca, anomalías de la marcha.

El tratamiento varía de acuerdo con la enfermedad. En el síndrome de Zellweger se recomienda normalizar la concentración de ácido docosahexaenoico (DHA). Aun cuando no hay evidencias sobre su suplementación, su deficiencia sí altera la función neurológica.

La enfermedad de Refsum es la única de las enfermedades peroxisómicas que responde a tratamiento dietético; consiste en la eliminación de alimentos que contengan fitoles debido a que este trastorno ocurre por deficiencia de fitanil CoA deshidroxilasa. Por tanto, se excluyen los alimentos con grasa de origen animal, incluso la leche y lácteos de tal forma que el aporte de fitoles sea menor a 10 mg/día. También debe evitarse la pérdida de peso o los ayunos prolongados a fin de evitar lipólisis. Estas medidas, sin embargo, sólo se han implementado exitosamente en adultos (26).

ALTERACIONES DE LA GLUCONEOGÉNESIS

Deficiencia de piruvato carboxilasa

La piruvato carboxilasa mitocondrial (PCM) tiene mayor actividad en el hígado y en los riñones y es una de las enzimas clave en la gluconeogénesis y en la anaplerosis (proceso por el que los intermediarios del ciclo del ácido cítrico son utilizados para la gluconeogénesis) y se cree que está implicada en la reabsorción tubular proximal de bicarbonato.

La deficiencia de la PCM se caracteriza por una baja capacidad para llevar a cabo la gluconeogénesis y el metabolismo de lactato, lo que produce hipoglucemias y en acidosis láctica grave.

Hasta ahora, se han registrado tres tipos de deficiencia de PCM:

- Tipo A (forma infantil): se manifiesta por acidosis metabólica leve, retraso en el desarrollo motor, discapacidad intelectual, apatía, hipotonía, ataxia, nistagmus y convulsiones.
- Tipo B (forma neonatal grave): se manifiesta por anormalidades bioquímicas (hipoglucemia, hiperamonemia e hipernatremia) y clínicas (anorexia, hepatomegalia, estupor, hipotonía, movimientos anormales, retraso en el desarrollo motor, discapacidad intelectual y comportamiento ocular anormal). Generalmente, estos pacientes mueren en los primeros 3 meses de vida.
- Tipo C (intermitente/benigno): se caracteriza por desarrollo neuronal normal o con un leve retraso y por episodios de acidosis metabólica.
- El tratamiento se basa en proveer fuentes energéticas alternativas, hidratación y en la corrección de la acidosis metabólica durante episodios agudos de descompensación.
- La terapia anaplerótica se basa en la administración de sustratos alternos al ciclo de ácido cítrico y a la cadena de transporte para una mejor producción de ATP:
- La suplementación de citrato reduce la acidosis y provee sustratos para el ciclo de ácido cítrico.
- La suplementación de ácido aspártico permite que el ciclo de urea se lleve a cabo y que se reduzcan las concentraciones plasmáticas y en orina de amonio. No tiene efecto sobre las alteraciones neurológicas.
- La triheptanoína es utilizada como una fuente para la obtención de acetil-CoA y propionil-CoA anapleróticos. Este provee cuerpos cetónicos C5 como sustratos para el cerebro, por lo que es la única intervención dietética que ha demostrado mejoramiento en el metabolismo cerebral. Se requiere, sin embargo, más investigación al respecto.

Es importante notar que la dieta cetogénica está absolutamente contraindicada en esta patología debido a que exacerba el proceso de acidosis en estos pacientes (27).

DEFICIENCIA DE FOSFOENOLPIRUVATO- CARBOXICINASA

La fosfoenolpiruvato-carboxicinasas es una enzima participante en la gluconeogénesis que cataliza la conversión del oxaloacetato a fosfoenolpiruvato y CO₂. Si existe una deficiencia de esta enzima el paciente presenta hipoglucemia, acidosis láctica, hepatomegalia, hipotonía y un retraso en el desarrollo (28).

El tratamiento para esta enfermedad consiste en una dieta que provea abundantes hidratos de carbono y en evitar períodos de ayuno prolongados.

ALTERACIONES DE LA CADENA RESPIRATORIA

La cadena respiratoria está localizada en la membrana mitocondrial interna y está compuesta por cinco enzimas proteínicas: 1) Nicotinamida adenina dinucleótido deshidrogenasa (NADH), 2) Succinil deshidrogenasa, 3) Ubiquinona citocromo C oxidoreductasa, 4) Citocromo C oxidasa y 5) ATP sintetasa. La cadena respiratoria regula dos procesos paralelos: en el primero los electrones son transportados a lo largo de estas enzimas y se unen al oxígeno molecular, produciendo agua; en el segundo, los protones son bombeados a través de la membrana interna mitocondrial por algunos complejos y durante este proceso se genera ATP (29).

Las alteraciones de las rutas metabólicas mitocondriales causan diversas enfermedades, y en particular los defectos de la cadena respiratoria producen daño cerebral y del músculo esquelético. Se estima que estas enfermedades afectan a 1 de cada 5,000 nacidos vivos (30). El cuadro clínico de cada una de estas alteraciones es diferente, y su diversidad depende del órgano o los órganos afectados, de tal forma que las manifestaciones se agrupan en encefalomiopatías, alteraciones gastrointestinales, alteraciones hepáticas y afecciones al miocardio (31). Los principales síntomas incluyen encefalomiopatía mitocondrial, dismotilidad gastrointestinal, convulsiones, ataxia, mioclonos, ceguera cortical, migrañas, distonia, oftalmoplejia, ptosis, debilidad y retinopatía pigmentaria. La importancia que llega a tener el involucramiento indirecto de las mitocondrias es tal que se ha mencionado como patología subyacente de algunos casos de enfermedades neurodegenerativas o de cáncer. A pesar de ello, su papel exacto aún sigue siendo controvertido (29, 30).

El tratamiento para las enfermedades mitocondriales es inadecuado debido al poco conocimiento que existe sobre ellas, en particular acerca de su proceso patológico. La terapia que se lleva a cabo es paliativa, y en ocasiones se administran complementos multivitamínicos, cofactores y eliminadores de oxígeno como una forma de posponer el daño en la cadena respiratoria (29).

REFERENCIAS

1. van Bokhoven MA, Van Deursen CTBM, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ* 2011; 342(7790):218–23.
2. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2006; 26(1):251–70. Recuperado de <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111226>
3. Esquivia MC, Acevedo T PA. Hepcidina: su interacción con la hemojuvelina y su aporte en el diagnóstico de la enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro. *Univ Medica*. 2012; 53:382–94.
4. Crawford DHG. Hereditary hemochromatosis types 1, 2, and 3. *Clin Liv Dis* 2014; 3.

5. McElroy V. Hemochromatosis: A literature review. *J Diagnostic Med Sonogr.* 2009; 25: 325–8.
6. Ekanayake D, Roddick C, Powell LW. Recent advances in hemochromatosis: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2015.
7. Lane DJR, Richardson DR. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med.* 2014;75: 69–83.
8. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:1–14.
9. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3: 57–68.
10. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1–12.
11. M. C, F. A. Genetic cholestasis. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107:340–6.
12. Garcia Hernandez L, Sierra Sirvent J, Gort Mas L, Coll Roseli MJ. Galactosialidosis: a new “de novo” mutation in CTSA gene in a patient with late infantile galactosialidosis. *Arch Argent Pediatr.* 2018.
13. D’Azzo A, Bonten E. Molecular mechanisms of pathogenesis in a glycosphingolipid and a glycoprotein storage disease. *Biochem Soc Trans.* 2010; 38:1453–7.
14. Thomas J, Greene C, Berry G. Lysosomal Storage, peroxisomal, and glycosylation disorders and Smith-Lemli-Opitz syndrome in the neonate. En: *Avery’s Disease of the Newborn.* 2012. p. 239–57.
15. Annunziata I, D’Azzo A. Galactosialidosis: historic aspects and overview of investigates and emerging treatment options. *HHS Public Access.* 2017;137: 10160–3. 3.
16. D’Azzo A, Machado E, Annunziata I. Pathogenesis, emerging therapeutic targets and treatment in sialidosis. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2015; 3: 491–504.
17. Gil JIL, De A. Sialidosis tipo II, forma infantil. A propósito de un caso. 1996; 76–78.
18. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016; 53:403–18.
19. Harmatz P, Whitley C, Wang R, Bauer M, Song W, Jacobs K, Schwartz E, Haller C, Kakkis E. A novel, randomized, placebo-controlled, blind-start, single-crossover phase 3 study to assess the efficacy and safety of UX003 (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. *Mol Genet Metab.* 2017; 120(1–2): S63.
20. Khan SA, Mason RW, Giugliani R, Orii K, Fukao T, Suzuki Y, et al. Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab.* 2018.

21. Fregonese L, Stolk J. Hereditary α -1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:1–9.
22. García IH, Frances ID, Díaz S, Campos ILD. Gangliosidosis generalizada tipo 1 Generalized gangliosidosis type 1. 2014; 86(1):103–7.
23. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab.* 2008; 94:391–6.
24. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1–2):27–33.
25. McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann–Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology.* 2006; 66: 228–32.
26. Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: Biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet.* 2005; 67: 107–33.
27. Wang D, Yang H, De Braganca KC, Lu J, Yu Shih L, Briones P, et al. The molecular basis of pyruvate carboxylase deficiency: Mosaicism correlates with prolonged survival. *Mol Genet Metab.* 2008.
28. Chandran S, Yap F, Hussain K. J Genetic disorders leading to hypoglycaemia. *Genet Syndr Gene Ther* 2013; 4: 192.
29. Di Mauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 2003; 348(26):2656–68.
30. Kuranobu H, Murakami J, Kuranobu N, Okamoto K, Murayama K, Kanzaki S. Mitochondrial respiratory chain complex I deficiency causes intractable gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int.* 2016; 58:1337–40.
31. Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, et al. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. Vol. 1840, *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1840: 1355-9.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN NIÑOS: SELECCIÓN, PREPARACIÓN Y CUIDADO NUTRICIO

Gustavo Varela Fascinetto¹, Isela Núñez Barrera²
Sandra Núñez Barrera³

¹Jefe del Departamento de Trasplantes

Director del Programa de Trasplante Hepático

² Jefe del Servicio de Nutrición y Nutrición Parenteral

^{1,2}Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

³ Médico adscrito al Departamento de Endoscopia. Hospital Ángeles "Puebla"

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es sin duda uno de los grandes logros de la medicina de los últimos 50 años y se ha convertido en el tratamiento de elección para prácticamente todas las hepatopatías terminales, con tasas de supervivencia actual del injerto superior al 90% al año del trasplante (1-3). En la actualidad, aproximadamente 10 al 15% de todos los TH en el mundo se realizan en pacientes menores de 18 años (4,5). Las indicaciones para el TH, las condiciones clínicas del paciente pediátrico particularmente lábil antes del trasplante, la técnica quirúrgica y el manejo transoperatorio y postoperatorio, así como las complicaciones post TH son completamente diferentes a los del receptor adulto (1-3,6-8).

Las precarias condiciones nutricionales del niño con enfermedad hepática crónica terminal, aunado al mayor requerimiento energético indispensable para un buen crecimiento y desarrollo en la edad pediátrica, hacen que el apoyo y cuidado nutricional del candidato a recibir un TH en los primeros años de la vida sea de vital importancia y probablemente uno de los principales factores pronósticos para el éxito del TH. En este capítulo se tocarán algunas condiciones particulares del TH pediátrico y la importancia de un adecuado cuidado nutricional.

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y MOMENTO OPORTUNO PARA EL TH EN NIÑOS

Mientras que en el paciente adulto las dos principales causas de TH son la cirrosis por virus C y la cirrosis por alcohol, en los niños la principal indicación son las enfermedades colestásicas con la Atresia de Vías Biliares (AVB) representando un 60% de los casos, seguidas de las hepatitis fulminantes (15%) y los problemas metabólicos (10%) (1-3,5-8). Las principales causas de TH en la edad pediátrica se muestran en el Cuadro 1.

La mayoría de los receptores a TH pediátrico con ABV son lactantes que se deterioran rápidamente y necesitan de un trasplante antes de los dos años de edad o 10 Kg peso, requieren cirugías hepatobiliares paliativas previas que dificultan de manera importante la hepatectomía y el trasplante, cursan con colestasis crónica que dificulta la absorción de nutrimentos y vitaminas liposolubles y desarrollan tempranamente hipertensión portal hemorrágica y ascitis que dificultan aún más la alimentación. Además, la AVB se asocia a anomalías vasculares (vena porta preduodenal hipoplásica, ausencia de vena cava retrohepática, arteria hepática anómala) y anatómicas (situs inversus, malrotación, levoisomerismo, cardiopatías, etc.) que dificultan el trasplante y requieren un manejo especializado (9). Las hepatitis fulminantes se presentan por definición en niños previamente sanos con adecuado estado nutricio pero las enfermedades metabólicas se asocian frecuentemente a restricciones nutricionales pre-TH que pueden producir deficiencias importantes que requieren un tratamiento nutricio y metabólico individualizado antes del mismo.

Las contraindicaciones absolutas, al igual que en el receptor adulto, se limitan a malignidad primaria extrahepática no controlada, enfermedad metastásica hepática, falla orgánica múltiple, infección no controlada, y daño cerebral irreversible.

Todo candidato a recibir un TH debe completar un protocolo de estudio dirigido que incluya una valoración nutricia adecuada (Cuadro 2).

Quizá lo más difícil de establecer en el paciente pediátrico es el mejor momento para efectuar el trasplante, tomando en cuenta dos principios divergentes. Por un lado, son pacientes que se deterioran rápidamente en los primeros años de vida y por otro lado, es sumamente difícil conseguir donadores fallecidos pediátricos adecuados; además entre más pequeño es el receptor mayor es el riesgo quirúrgico. Cuando el niño presenta datos de descompensación de la cirrosis que no ceden al manejo médico (ascitis, hipertensión portal con esplenomegalia, hiperesplenismo y hemorragia de tubo digestivo), falla o detención del crecimiento y desarrollo con desnutrición o alteraciones en la síntesis hepática (alargamiento del TP, hipoalbuminemia e hiperamonemia), debe ofrecerse la alternativa del TH.

El PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) es un modelo que calcula el riesgo de morir en la lista de espera para un TH en pacientes menores de 12 años de edad, que considera la edad, bilirrubina, albumina, INR y la falla de medro (10). En algunos países se utiliza para asignar los injertos hepáticos al candidato que más lo necesita; sin embargo, su utilidad y exactitud para asignar dichos injertos en la edad pediátrica son aún muy controvertidas, ya que la mayoría de las veces (más del 50% en EUA) se consideran excepciones a lo que el PELD indica (11-12).

Cuadro 1. Causas más frecuentes de trasplante hepático en niños

Enfermedades colestásicas	<ul style="list-style-type: none"> - Atresia de vías biliares. - Hipoplasia de vías biliares no sindrómica. - Síndrome de Alagille. - Quiste de colédoco-enfermedad de Caroli. - Colestasis familiar idiopática. - Enfermedad de Byler. - Fibrosis hepática congénita variedad colangítica. - Colangitis esclerosante. - Hepatitis neonatal.
Enfermedades metabólicas	<p>Con enfermedad hepática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tirosinemia. - Deficiencia de α-1 antitripsina. - Enfermedad de Wilson. - Glucogenosis I y IV. - Deficiencia de lipasa ácida lisosomal. - Fibrosis quística - Protoporfiria eritropoyética <hr/> <p>Sin enfermedad hepática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipercolesterolemia familiar - Deficiencia de ornitín-transcarbamilasa - Defectos del ciclo de la urea - Hiperoxaluria primaria - Deficiencia de proteína C. - Enfermedad de Niemann-Pick - Síndrome de Crigler-Najjar.
Insuficiencia hepática aguda o fulminante	<ul style="list-style-type: none"> - Drogas o tóxicos (acetaminofén, depocane, amanitoxina) - Hepatitis virales (A, B, delta, E, EBV, coronavirus, adenovirus, leptospira). - Enfermedad de Wilson fulminante. - Trombosis de la arteria hepática. - Falla primaria del injerto.
Hepatitis crónicas	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatitis neonatal de células gigantes - Hepatitis virales crónicas (B, C, Delta, E) - Hepatitis autoinmune.
Tumorales	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatoblastoma. - Hemangiendotelioma - Carcinoma hepatocelular. - Histiocitosis X.

Elaboración propia.

Cuadro 2. Protocolo de estudio del candidato para trasplante hepático

Corroborar diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión de laminillas (biopsia hepática). - Revisión de historia clínica e informes de intervenciones quirúrgicas. - Revisar inmunizaciones. - Realizar tamiz metabólico.
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo sanguíneo y Rh - Biometría hemática. - Tiempos de coagulación (TP, TPT). - Química sanguínea. - Pruebas de función hepática. - Examen general de orina. - Urocultivo - Coprocultivo. - Coproparasitoscópico en serie de 3.. - Gasometría arterial. - Serología para: VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, HSV1, HSV2, VZV, Toxoplasma, VIH, VDRL/RPR, PPD.
Gabinete	<ul style="list-style-type: none"> - US abdominal y hepático con Doppler. - ECG. - Ecocardiograma. - Radiografía de tórax. - Endoscopia.
Valoraciones	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiología. - Otorrinolaringología. - Dental. - Psicología. - Trabajo Social. - Nutrición. - Gastroenterología - Neumología. - Oftalmología. - Neurología. - Vacunas.

Elaboración propia.

TÉCNICA QUIRÚRGICA PARA TRASPLANTAR NIÑOS PEQUEÑOS

La mortalidad en la lista de espera para los pacientes pediátricos es muy superior a la observada en los adultos debido a su rápido deterioro y a la dificultad para encontrar donadores pediátricos de un peso similar. Impulsados por esta situación, se desarrollaron las técnicas para trasplantar niños pequeños, con donadores adultos, y que han refinado el armamentario quirúrgico:

- *Trasplante hepático ortotópico*: es la técnica convencional descrita por Starzl en la que se sustituye un hígado enfermo por otro de aproximadamente las mismas dimensiones. Con este tipo de TH sólo se pueden trasplantar niños que guarden una relación de peso con el donador de hasta 1:4. Su aplicación clínica en pediatría se ve limitada por la escasez de donadores cadavéricos pediátricos.
- *Trasplante hepático ortotópico segmentario de donador cadavérico o reducido*: esta técnica, basada en la anatomía segmentaria del hígado, permite trasplantar segmentos hepáticos de donadores cadavéricos hasta ocho a 10 veces el peso del receptor. Dependiendo de la relación de peso entre donador y receptor, se puede trasplantar sólo el segmento lateral izquierdo (S2-S3), el lóbulo izquierdo (S2-S3-S4) o el derecho (S5-S6-S7-S8). En algunas ocasiones es necesario cerrar temporalmente el abdomen de estos pacientes con mallas de silastic para evitar una compresión del injerto, y efectuar posteriormente un cierre tardío.
- *Trasplante hepático ortotópico segmentario de donador vivo*: inicialmente diseñada para trasplantar a niños pequeños con injertos procedentes de sus padres (injerto S2-S3), esta técnica se expandió en años recientes a poder trasplantar adultos. Supone un riesgo quirúrgico alto para el donador.
- *Trasplante dividido o "split"*: con esta técnica se pueden trasplantar dos personas con un hígado de donador fallecido que se divide en 2 injertos para trasplantar generalmente, a un adulto y un niño. La división puede efectuarse en la mesa, una vez que el injerto ha sido procurado en bloque del cadáver (exvivo), o antes de retirarlo, aún en el cadáver (in situ), de la misma manera que se lleva a cabo la toma en un donador vivo.
- *Trasplante hepático ortotópico auxiliar parcial*: mezclando las técnicas anteriores, se puede sustituir sólo parte de un hígado afectado por un defecto metabólico o con hepatitis fulminante, por un injerto segmentario de donador cadavérico o vivo. El objetivo en los problemas metabólicos es el de asegurar la vida con el hígado nativo, en caso de que no funcione el injerto. En las hepatitis fulminantes, se suspende lentamente la inmunosupresión una vez que el hígado nativo se ha recuperado y así el paciente puede continuar con su propio hígado y sin inmunosupresión.

RESULTADOS DEL TH PEDIÁTRICO

La sobrevida de los receptores pediátricos de un TH ha mejorado dramáticamente en los últimos 20 años. La mayoría de los principales centros de TH en el mundo informan de una sobrevida al año superior al 90% aún para receptores con un peso menor a 10 kg en quienes la sobrevida es menor (80-85%). El principal factor de riesgo que afecta negativamente la sobrevida es la condición clínica del paciente antes del TH o la gravedad del padecimiento de base, siendo más pobre en los pacientes hospitalizados en unidades de Cuidados Intensivos y en los desnutridos crónicos. La calidad de vida que se obtiene después del TH es excelente y en la mayoría de los casos los niños logran una completa rehabilitación y reintegración a la sociedad, presentan un crecimiento y desarrollo post TH muy cercano a lo normal, e incluso muestran una aceleración inmediata post TH (1-3, 6-8).

TRATAMIENTO NUTRICIO

El tratamiento nutricional en los pacientes pediátricos que sufren alguna hepatopatía es crucial, debido a la diversidad de patologías coexistentes y el proceso de enfermedad que cada una conlleva. El tratamiento nutricional debe enfocarse en las necesidades agudas o crónicas que la enfermedad genera.

El objetivo final del manejo nutricional es limitar el daño hepático, evitar el riesgo por déficit o toxicidad de nutrientes, favorecer la destoxicación y respuesta inmunológica, así como lograr la mejoría de la velocidad de crecimiento respecto a la edad pediátrica. La intervención nutricional debe ser oportuna, considerando siempre lograr trasplantar al paciente en las mejores condiciones nutricionales.

Evaluación nutricional

La evaluación del estado de nutrición del paciente con enfermedad hepática es crucial y debe ser constante y programada, al ser el estado de nutrición un factor pronóstico de la enfermedad crónica hepática. El déficit del crecimiento lineal influye en el pre-TH y la mortalidad en el post TH, con los días de estancia hospitalaria y el costo que esto representa, por lo que conocer los indicadores derivados de la evaluación nutricional es de utilidad (12).

1. Evaluación antropométrica

Paradójicamente, el indicador menos adecuado en los pacientes hepatópatas en edad pediátrica, es el peso aún cuando se compare con el peso esperado para la edad o el peso esperado para la talla, ya que muchos de estos pacientes presentan ascitis y organomegalia. Sin embargo; el peso del paciente orienta con relación a la ganancia ponderal por ascitis o edema durante los procesos agudos. La sobrevida

de lactantes trasplantados es mayor cuando el peso del receptor es superior a 8 kg (13-14).

La talla es un indicador que refleja el estado de nutrición del niño a largo plazo. Permite valorar el crecimiento del paciente, condicionado por una alimentación suficiente y equilibrada. El crecimiento pediátrico en niños se constata por la longitud de la cabeza, columna vertebral, pelvis y piernas. La talla es un adecuado indicador del estado nutricional, incluso en los momentos agudos de la hepatopatía (15): el retardo en el crecimiento lineal es frecuente en niños con cirrosis y desnutrición; secundaria a malabsorción de grasas, metabolismo limitado de aminoácidos, incremento del gasto energético y resistencia a hormona de crecimiento por alteración en el metabolismo hepático. En su mayoría los pacientes crecerán sobre el percentil 10° de talla para su edad (16).

El peso para la talla y el índice de masa corporal (IMC) son indicadores de utilidad en caso de que el paciente no presente visceromegalia, edema o ascitis. Cuando la relación del peso para la talla se encuentra por puntaje Z entre -3 y -2 desviaciones estándar (DE), la desnutrición es moderada y cuando se encuentra en -3 DE la desnutrición es grave. Debido a la complejidad y cronicidad de este tipo de pacientes, la sensibilidad y especificidad de estos parámetros antropométricos es baja. Cuando el proceso de desnutrición es grave, el riesgo de síndrome de realimentación es mayor, mismo que aumenta el riesgo de mortalidad (14,17).

El perímetro abdominal es un parámetro evidentemente relacionado con la presencia de ascitis.

La circunferencia media del brazo (CMB) y el pliegue cutáneo tricipital son indicadores indirectos pero específicos de la reserva de tejido graso y muscular y son útiles ante la presencia de ascitis, no así para casos de edema generalizado (14). Algunas series utilizan como indicador pronóstico el pliegue cutáneo tricipital, ya que éste correlaciona con la duración y la gravedad de la desnutrición (17). Además, debido a que la CMB es estable en niños de 6 a 59 meses, es un indicador de desnutrición que permite clasificar el estado nutricional de forma más sencilla, en los estados de moderado a grave, cuando su valor se encuentra por debajo de 12.5-13 cm (14). Se puede, asimismo, utilizar los valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud o bien las tablas de Frisnacho. En ambos casos, es evidente la alta correlación entre la enfermedad y el estado nutricional (13).

Se puede considerar la medición basal de la CMB y el pliegue tricipital del paciente como referente de evolución sobre los nuevos valores obtenidos, que, si bien muchos de estos no se encuentran dentro de la normalidad, sí logran traducir la evolución del estado de nutrición del paciente en el tiempo.

Un estudio realizado en población pediátrica mexicana sugiere la importancia de medir la CMB para diagnosticar desnutrición, ya que diagnostica el 43% de desnutrición en la población estudiada, en comparación con tan sólo un 11.4% cuando se midió el peso para la talla. Cabe aclarar que en este estudio la bilirrubina conjugada y la albúmina correlacionaron significativamente con los indicadores antropométricos, y específicamente con un puntaje $Z < 2DE$ de la CMB; y que, además, se encontraban alteradas las concentraciones sanguíneas de bilirrubina total, fosfatasa alcalina y γ -glutamyltransferasa (18).

La evaluación del crecimiento cefálico se debe realizar en pacientes menores de 5 años de edad, ya que en conjunto con otros factores puede valorar el desarrollo neurológico del paciente. Las tablas percentilares de perímetro cefálico de la CDC y OMS son la referencia. En el paciente con hepatopatía el perímetro cefálico se ve afectado por el proceso crónico de desnutrición, razón por la que el perímetro se compara más con el correspondiente para la edad biológica del niño según su talla actual (15).

2. Consecuencias de la desnutrición en la función hepática

El 73% de los pacientes pediátricos con enfermedad hepática sufren desnutrición. La esteatosis hepática reduce la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, se limita la síntesis de glutatión transferasa con repercusiones en el estado oxidativo incrementando así síntesis de apolipoproteína B100 y colesterol de muy baja densidad (VLDL), lo que favorece la dislipidemia que presentan estos pacientes (3,19).

El incremento en la síntesis de IL-1 β , IL-6 y TNF- α repercuten en el crecimiento del paciente y la síntesis de tejido muscular por lo que correlacionan en forma negativa con el aumento en el riesgo del deterioro nutricional y albuminemia, y en forma positiva con la concentración de proteína C reactiva (12).

3. Evaluación e indicadores dietéticos

Deben ser analizados tomando en cuenta la patología de base, la clínica limitante para la ingestión de alimentos, la actitud del paciente ante los alimentos, los recursos económicos y edad.

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS EN EL NIÑO CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

A pesar de que la recomendación es que los pacientes cirróticos reciban el 140% del aporte energético sugerido, algunos estudios informan que únicamente el 2.2% de los pacientes llegan a cubrir esta recomendación y que la mayoría solo ingieren el 57.2% del requerimiento energético (17). La mejoría en el paciente se refleja en una menor afectación metabólica e incluso en un mejor pronóstico si el paciente es candidato a TH.

1. Energía

El aumento del gasto energético en reposo está relacionado con el peso y el deterioro de crecimiento. Suele ser un 30% más alto en comparación con el niño sano (12). El requerimiento energético (RE) es del 150% con respecto a la ingestión diaria recomendada (IDR) para edad y género. En el caso de niños menores de 12 meses se puede administrar hasta 120-150 Kcal/Kg/día. Debido al hipermetabolismo y los altos requerimientos en el primer año de vida, algunos lactantes pueden requerir hasta el 170% del aporte energético habitual, lo que ayuda a mejorar su velocidad de crecimiento (13,14,20).

2. Hidratos de Carbono

La glucemia del paciente es uno de los indicadores clave del metabolismo. En la hepatopatía la gluconeogénesis y la capacidad para el almacenamiento de glucógeno y glucogenolisis están limitadas debido a la reducción en la función del parénquima hepático. Por esta razón, la glucemia debe medirse en ayuno (21). En el caso de los lactantes, el número de comidas puede incrementarse en función a los valores sericos de glucosa (14,20).

Entre el 50 y el 60% del aporte energético debe provenir de los hidratos de carbono. En el caso de pacientes que reciban apoyo nutricio parenteral, es importante vigilar que la concentración de triglicéridos en sangre se mantenga en límites normales (14).

3. Lípidos

La malabsorción de lípidos no es clínicamente tan evidente como en otras patologías; sin embargo, en niños con hepatopatías la absorción de ácidos grasos de cadena larga puede dificultarse, por lo que el uso de triglicéridos de cadena media (TCM), que se absorben por vía portal, es más adecuado para complementar el aporte energético (13).

La ingestión diaria de lípidos debe cubrir del 30 al 35% del aporte energético diario. Cuando la bilirrubina conjugada se encuentra por arriba de 4 mg/dL se sugiere que del 30 al 70% de los lípidos de la dieta sean administrados como TCM y el resto como grasas dietéticas de fuentes diversas, ya que se corre riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales cuando los TCM aportan más del 80% de la recomendación de lípidos. La elevación progresiva de bilirrubina sérica es un parámetro útil para evaluar la deficiencia de ácidos grasos indispensables y, correspondientemente, suplementarlos en caso de detectarla (13,20). Cuando se administra el 10% del

valor energético total como ácidos grasos poliinsaturados se puede asegurar prácticamente el aporte suficiente de ácidos grasos indispensables. Es importante que se mantenga una relación ácido linoleico: ácido linolénico de 1:5 (14).

El aumento de la oxidación lipídica como sustrato energético debido a la resistencia periférica a la insulina se demuestra a través de un coeficiente respiratorio bajo en la calorimetría indirecta, y se asocia directamente a la gravedad de la enfermedad y asociación con procesos inflamatorios por incremento de TNF- α (12).

4. Proteínas

En enfermedad hepática, los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) son útiles ya que su metabolismo se efectúa en el músculo esquelético. Sin embargo, al consumirse en este tejido disminuye su concentración sérica, aumentando proporcionalmente la concentración de aminoácidos aromáticos lo que produce diversos efectos adversos. La suplementación con AACR favorece un balance de N positivo que contribuye sustancialmente a la síntesis de proteínas estructurales y plasmáticas, fundamentales en la edad pediátrica para asegurar un adecuado crecimiento y un desarrollo (13,20). Las proteínas en estos pacientes deben aportar entre el 130 y 140% de la iDR, lo que se traduciría en un aporte entre 2 y 4 g/Kg/día. Mientras el paciente se encuentre en condiciones estables, una dosis de 4 g/Kg/día no precipita la encefalopatía, (22,23).

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS RETRASPLANTE

1. Fórmulas adicionadas

La recomendación para lactantes alimentados con leche materna es la adición de la leche humana, de tal forma que cada onza aporte 26 kcal y así se favorezca la ganancia ponderal al mismo tiempo que se aprovechen los beneficios de la lactancia materna (14). Para pacientes que no pueden alimentarse con leche materna se sugiere una fórmula que aporte 24 Kcal/oz o hasta 26 kcal/oz más la adición de TCM al 4% si la grasa de la fórmula láctea está constituida por ácidos grasos de cadena larga en su totalidad. En el caso de que se utilicen fórmulas de lípidos mixtos, debe considerarse que los TCM no sobrepasen el 80% de la composición de los lípidos para evitar deficiencias de ácidos grasos indispensables (13).

El aumento de la densidad energética de las fórmulas infantiles se puede efectuar agregando módulos de hidratos de carbono (cereal 5%, maltodextrinas 8%, miel de maíz 5% y azúcar 5%), guardando siempre la relación de 2% de hidratos de carbono por cada 1% de lípidos añadidos. La relación Kcal: g proteínas debe mante-

nerse entre 40:1 y 50:1 para evitar esteatosis hepática, dislipidemia o incremento de la osmolaridad de la fórmula. Si el requerimiento de proteínas lo permite, se puede agregar un módulo de caseína de calcio, cuyo contenido en sodio es menor que el de proteínas del suero de leche (24).

2. Alimentación complementaria

Si bien muchos de los pacientes con colestasis durante el primer año de vida mantienen un peso muy bajo, es necesario iniciar la alimentación complementaria a los 6 meses de vida para favorecer el desarrollo oral y el desarrollo de habilidades neurológicas para ser alimentado. Mientras mayor sea la diversidad de alimentos y exposición a éstos se conseguirá una mejor actitud alimentaria (13). Puede implementarse un patrón de alimentación complementaria de un niño sano, modificando las texturas y adicionando los alimentos con TCM, grasas poliinsaturadas o cereales infantiles. De esta forma aumenta la densidad energética y se cubren los requerimientos nutrimentales.

3. Alimentación sólida

Es recomendable incrementar la densidad energética utilizando aceites, cereales, grasas vegetales, jaleas, almidones, etc. (14).

4. Alimentación enteral

La alimentación puede administrarse por vía oral a través de una dieta sólida, una dieta mixta que combine alimentos sólidos y líquidos, o bien alimentación líquida enteral a través de sonda nasogástrica o transpilórica. La decisión de qué alimentación emplear depende de las condiciones clínicas que permitan o limiten la ingestión por vía oral, de la condición aguda o crónica de la enfermedad, de la ubicación del paciente en terapia intensiva y de muchos otros factores. En la mayoría de las ocasiones se requiere alimentación mixta, compuesta por alimentos sólidos más alimentación enteral administrada por vía oral o por sonda enteral (14).

Cuando se requiere que la alimentación enteral cubra más del 50% de la recomendación de energía, puede administrarse alimentación enteral nocturna de forma que el paciente pueda ingerir los sólidos durante el día sin que la alimentación enteral desplace capacidad gástrica para recibir sólidos durante el día (13).

Las razones más frecuentes asociadas por las que se requiere alimentación enteral son la anorexia relacionada a la condición catabólica y la escasa palatabilidad de los alimentos, al igual que los episodios de reflujo gastroesofágico, insuficiencia suprarrenal y síndrome eutiroideo (14,22,25).

5. Nutrición parenteral

En condiciones donde se limite la vía enteral o las condiciones del paciente sean críticas y esté contraindicada la utilización de la vía enteral se utiliza la nutrición parenteral. Todo paciente que recibe nutrición parenteral debe estar estimulado por vía enteral con el fin de promover el trofismo intestinal, así como evitar la formación de lodo biliar, por lo que se sugiere dar 10 ml/kg/día por vía enteral (13).

COMPLICACIONES DE LAS HEPATOPATÍAS CRÓNICAS Y TRATAMIENTO NUTRICIO

1. Efectos de la colestasis en la absorción

Suplementación de vitaminas y minerales

La colestasis crónica en muchas de las hepatopatías, se asocia con malabsorción de lípidos y vitaminas, lo que condiciona múltiples síntomas por deficiencia. En pacientes pediátricos, cuando la concentración de bilirrubina total es mayor de 2 mg/dL muy probablemente hay deficiencia de vitaminas.

La absorción intestinal de vitaminas A, D, E, y K depende fuertemente de una adecuada secreción de ácidos biliares hacia la luz intestinal. Cuando la concentración de ácidos biliares está por debajo de 1.5-2.0 mmol/L hay malabsorción de vitaminas liposolubles. El uso de medicamentos que forman complejos iónicos con los ácidos biliares como la colestiramina puede deteriorar más la absorción (26).

Cuando la colestasis inicia en la infancia la disminución de los depósitos vitamínicos presentes se pierden rápidamente, resultando en alteraciones bioquímicas y clínicas por deficiencia de vitaminas liposolubles. Esto ocurre entre los 4 y 12 meses de edad si no se inicia la suplementación. Sin embargo, la evidencia de deficiencia bioquímica de vitaminas liposolubles se presenta a pesar de la suplementación en 35-50% de los pacientes en el caso de la vitamina A, 66% para la vitamina D, 50 a 75% para la vitamina E y 25% para la vitamina K (26).

Vitamina A: los pacientes pediátricos son muy sensibles a la deficiencia de vitamina A por dos razones: por una menor capacidad de almacenamiento que en los adultos y, las altas tasas de crecimiento y diferenciación celular durante los dos primeros años de vida. Por tanto, los pacientes pediátricos requieren un balance positivo de vitamina A. La deficiencia esta vitamina puede causar ceguera nocturna y daño irreversible de la córnea por xeroftalmia y queratomalacia (21). Se han descrito alteraciones graves en el metabolismo de vitamina A en el 35 a 69% de los pacientes con enfermedad colestásica crónica. Es difícil evaluar el estado de la vitamina A

en el organismo, ya que hay una pobre relación entre su concentración sérica y su concentración hepática (27). Se suplementan 5000 UI/día en menores de 10 kg y 25,000 UI/día en mayores de 10 kg en preparados hidromiscibles si es por vía oral. La dosis de la presentación intramuscular es de 100,000 a 200,000 UI cada cuatro semanas por seis meses. Es conocida la hepatotoxicidad de la vitamina A por lo que debe efectuarse una estrecha vigilancia durante su repleción y suplementación. Las dosis mayores a 25,000 UI/día se relacionan con el desarrollo de cirrosis (28).

Vitamina D: la absorción de vitamina D₂ depende de solubilidad micelar y disponibilidad dietética. El 80% de la vitamina D₂ se absorbe en el yeyuno. La vitamina D se encuentra en la dieta en dos formas: ergocalciferol D₂ (origen vegetal) y colecalciferol D₃ (origen animal), que son transportadas a través de una proteína específica. La mayoría de la vitamina proviene de la síntesis cutánea del 7-deshidrocolesterol (D₇) en colecalciferol por acción de la luz solar, donde los fotones se absorben por el 7-deshidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis, formando precolecalciferol y posteriormente colecalciferol para ser transportado a hígado.

La vitamina D requiere dos hidroxilaciones. La primera hidroxilación se efectúa por la 25-hidroxilasa en el hígado, pasa al sistema portal para llegar a riñón a través de la proteína transportadora y vuelve a hidroxilarse en el túbulo renal en la posición 1, dando lugar a la forma activa 1,25 hidroxivitamina D (calcitriol) (24).

La forma activa de la vitamina D₂ (1-25 dihidroxicolecalciferol) estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo, la reabsorción renal de calcio filtrado y la movilización de calcio y fósforo desde el hueso. Una baja concentración de calcio estimula la secreción de paratohormona, que a su vez activa la 1- α hidroxilación del riñón, incrementando la concentración de calcitriol y, por tanto, la estimulación de la absorción de calcio (14).

En la falla hepática dos mecanismos predisponen la deficiencia de vitamina D: la absorción disminuida de vitamina D y la deficiencia en la producción de la proteína fijadora de vitamina D, lo que disminuye la 25- hidroxilación. Los pacientes crónicos no son expuestos de forma adecuada a la luz solar, lo que disminuye la síntesis cutánea de vitamina D, lo que se ha evidenciado por una prevalencia de raquitismo del 29 al 80% demostrada por densitometría ósea (14). La densitometría ósea identifica osteomalacia, osteopenia y raquitismo. Una concentración de 5 a 15 ng/ml 25 OH vitamina D es indicativa de deficiencia (29).

Si el paciente no responde a la exposición solar y tiene cambios óseos significativos o presenta colestasis grave se debe suplementar 1, 25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) en dosis de 2 a 5 μ g/kg/día, vigilando su concentración sérica cada 3-6 meses, hasta su normalización, o administrando 400 UI/día como colecalciferol. La principal ma-

nifestación de toxicidad es hipercalcemia con depresión del sistema nervioso central, hipercalciuria, nefrocalcinosis y nefrolitiasis (30).

Recientemente se ha mencionado que la vitamina D se comporta como un modulador inmunológico en el TH, favoreciendo la tolerancia del injerto, por lo que las bajas concentraciones de esta vitamina D se relacionan con reacciones de moderadas a graves de rechazo al TH. La suplementación temprana puede asociarse con una disminución en el riesgo de rechazo agudo (31).

Vitamina E: la frecuencia de deficiencia de vitamina E es del 49 al 77% a pesar de la administración de suplementos orales de rutina. Está constituida por seis compuestos denominados tocoferoles o tocotrienoles. Las cuatro principales formas de vitamina E (α , β , δ y γ) difieren en el número y posición del grupo metilo. El α -tocoferol tiene una alta actividad biológica y es la forma predominante en los alimentos (20,32). La colestasis crónica y otros estados de malabsorción de grasas interfieren con la absorción de la vitamina E y se asocian a una alteración neuromuscular degenerativa con alteraciones en el tracto espinocerebral de los pares craneales III y IV, desmielinización de axones en nervios periféricos y en la medula espinal y alteraciones en los núcleos grácil y cuneiforme del tallo cerebral (20,32).

La suplementación de rutina está indicada en todos los pacientes con colestasis. Se recomienda la administración en dosis única de 25–50 UI vitamina E/Kg/día con el desayuno o dos horas después de cualquier medicamento. En escolares se recomiendan de 100 a 400 mg/día. La dosis parenteral de vitamina E es de 0.5-1 UI/Kg/día en inyecciones intramusculares cada 3-10 días. Se debe mantener una concentración de vitamina E entre 25 y 30 $\mu\text{g/ml}$ (13,14). La toxicidad por vitamina E es rara; sin embargo, su exceso puede incrementar la filtración glomerular y deshidratación e inhibir la γ -carbonización de la vitamina K (32).

Vitamina K: existe en tres formas; filoquinona (vitamina K_1 , obtenida de vegetales, aceite de soya, frutas, semillas y leche de vaca), menaquinona (vitamina K_2 , que tiene el 60% de actividad de K_1 y es sintetizada por bacterias intestinales) y la menadiona (vitamina K_3 , sintetizada químicamente y es más soluble que las otras dos formas) (20,33). Se requiere secreción biliar y pancreática para su absorción. Una vez absorbida se incorpora a los quilomicrones que son transportados por vía linfática hacia hígado, en donde se une a VLDL y LDL para transportarse hacia los tejidos. La vitamina K está involucrada en la carboxilación de ciertos residuos glutámicos de proteínas que forman residuos γ -carboxiglutamatos y que, finalmente, forman factores de coagulación como el II, VII, IX, X, proteína C y proteína S (33).

El déficit de vitamina K puede estar asociado a malabsorción y alteraciones en la microbiota por utilización de antibióticos o presencia de una porto enteroanastomosis que favorece la translocación bacteriana. Esta vitamina se evalúa midiendo el tiempo de protrombina (TP): si es prolongado en comparación con el tiempo parcial de tromboplastina TPT, se habla de su deficiencia (33).

Debido a que el paciente con insuficiencia hepática crónica tiene otros factores de hemorragia, la deficiencia de vitamina K debe ser prevenida de rutina, administrando suplementación de vitamina K entre 2.5 y 5 mg 2 ocasiones por semana, o bien 4 dosis semanales de 2 a 5 mg para la dosis intramuscular (33).

Vitaminas hidrosolubles: es poco conocida su deficiencia en pacientes con enfermedad hepática. En adultos se observa deficiencia de vitaminas B₁, B₆, C y ácido fólico. Es prudente suplementar un 20% de la IDR de las vitaminas hidrosolubles. Los suplementos polivitamínicos pediátricos estándar se deben administrar una o dos ocasiones al día. Si hay combinación con vitaminas liposolubles la dosis se calcula con relación a los requerimientos para vitaminas A y D (33).Calcio y fósforo: su absorción intestinal disminuye por la formación de jabones insolubles debido a la malabsorción de grasas. La IDR se cubre con suplementos enterales de calcio de 25-100 mg/Kg/día y de fósforo 25-50 mg/Kg/día, con el objeto de conservar la masa ósea y revertir las anomalías que hayan ocurrido. El calcio se puede administrar en forma de tabletas de carbonato de calcio, vigilando siempre la concentración sérica de calcio y fósforo y el índice calcio:creatinina urinaria (14).

Magnesio: la hipomagnesemia asociada a malabsorción, hiperaldosteronismo, fibrosis hepática y desnutrición puede asociarse a hipocalcemia debida a la deficiente síntesis y secreción de hormona paratiroidea. El balance negativo de magnesio puede contribuir a la alteración metabólica del hueso en el paciente con enfermedad hepática (14).

En el post TH, la hipomagnesemia está condicionada por la pérdida urinaria de magnesio como efecto secundario al tratamiento con tacrolimus (FK506). La deficiencia debe ser tratada con óxido de magnesio oral 120-240 mg/Lg/día. La deficiencia aguda debe ser tratada con sulfato de magnesio al 50% con dosis de 0.3-0.5 mEq/kg dosis IV. Sin embargo, un exceso de magnesio produce depresión respiratoria, letargia y coma (13,20).

Zinc: es un micronutriente indispensable para la activación de 100 metaloenzimas. La IDR para niños es de 5-10 mg. La deficiencia provoca escaso crecimiento lineal, anorexia, alteraciones inmunes y erupción vesicular eritematosa en la piel. Se ha observado baja concentración de zinc en plasma de pacientes con colestasis asociada a escasa ingestión de alimentos que contienen zinc, malabsorción, hipoalbuminemia, fístulas e incremento de su excreción urinaria (34).

En pacientes con velocidad de crecimiento limitada y concentración sérica de zinc menor a 60 µg/dl, se recomienda suplementación con 1 mg/Kg/día de zinc elemental o bien como solución de sulfato de zinc 10 mg/día, durante un periodo de 2 a 3 meses (34).

Selenio: es cofactor de la enzima glutatión peroxidasa, requerida para la regulación oxidativa. Se considera una concentración moderadamente bajo 40 µg/l, y gravemente baja menor de 10 µg/l. La deficiencia puede producir cardiomiopatía y debilidad muscular. La IDR para recién nacidos es de 10 µg/día y de 15 a 50 µg/día en lactantes y niños mayores. Puede requerirse suplementación parenteral de 2 mg/Kg/día en dosis inicial y posteriormente de 1 mg/kg/día como dosis de mantenimiento (14).

Hierro: su deficiencia es resultado de factores asociados a la baja ingestión y pérdida crónica de sangre por hipertensión portal, coagulopatía, gastropatía hipertensiva y enfermedad ácido-péptica. Hasta un 32% de los pacientes presentan anemia por deficiencia de hierro. El tratamiento se efectúa con hierro elemental a dosis de 5-6 mg/Kg/día durante la deficiencia y posteriormente 1-2 mg/Kg/día como dosis de mantenimiento. Se debe corregir la deficiencia de vitamina E para evitar hemólisis. Se ha identificado que una concentración sérica superior de 200 g/L ferritina es un predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad hepática, ya que una mayor concentración de hierro corporal favorece un estado necroinflamatorio por su poder oxidante y generador de radicales libres (35).

Cobre: se deposita en el hígado cuando existen alteraciones biliares obstructivas, incrementando la concentración de ceruloplasmina. Su elevada concentración en enfermedad de Wilson se asocia a un incremento de radicales libres que, aunado a la deficiencia de vitamina E y selenio, modifican el estado redox. Se recomienda una dieta con bajo contenido de cobre y evitar suplementos con hierro y cobre en forma oral/enteral y parenteral (23).

Manganeso: se excreta en la bilis y se acumula en pacientes con atresia de vías biliares, alterando el sistema nervioso central por acumulación en el globo pálido y en el núcleo subtalámico; daña, además, los ganglios basales, lo que se asocia a síntomas extrapiramidales. En pacientes con cirrosis se observa hiperintensidad en globo pálido, lo que sugiere que el manganeso tiene un papel en el desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe evitar en la NPT soluciones que contengan manganeso (23).

Aluminio: se utiliza comúnmente en antiácidos y sucralfato y puede estar presente como contaminante en las bolsas de nutrición parenteral. Es hepatotóxico en dosis elevadas y prolongadas. Algunas sustancias de uso terapéutico como el gluconato de calcio, la albúmina y el fosfato de potasio lo contienen, por lo que debe vigilarse la indicación de todas estas sustancias simultáneamente (23).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

En cirrosis hepática descompensada se presenta encefalopatía hepática (EH), lo que refleja pérdida de la función metabólica hepática e incremento de la circulación colateral (formación de cortocircuitos portosistémicos). En niños los principales precipitantes de EH son el desequilibrio hidroelectrolítico, la sepsis y la hemorragia de várices esofágicas (14).

Durante muchos años se ha adjudicado al amonio un papel principal en la fisiopatología de la EH. El amonio desequilibra el paso de aminoácidos, agua y electrolitos a los astrocitos, así como el metabolismo energético en sistema nervioso central. El amonio se produce en gran medida en tubo digestivo por la degradación bacteriana de proteínas dietéticas o bien por digestión de sangre después de una hemorragia de várices esofágicas, transformación de glutamina en amonio por la vía de glutaminasa y/o por la limitada función de un hígado enfermo para convertir el amonio en urea (36). En pacientes con catabolismo importante del tejido muscular, puede asociarse éste con un incremento en la concentración de amonio.

La restricción de proteínas no se recomienda en niños, ya que la incidencia y gravedad de la encefalopatía es independiente del consumo de proteínas y porque las proteínas son muy necesarias para el crecimiento (21). Se debe identificar tempranamente el factor desencadenante de la encefalopatía a fin de iniciar oportunamente el tratamiento. En términos generales pueden administrarse 2 g proteína/Kg/día, aunque en encefalopatía grave se restringe a 1 g proteína/kg/día (14,24).

Los AACR son necesarios para favorecer la síntesis proteínica sin incrementar el amonio, lo que permite un balance nitrogenado positivo y anabolismo. Compiten a través de la barrera hematoencefálica, lo que limita la síntesis de falsos neurotransmisores, disminuyendo así la EH. Debido a su metabolismo glucogénico contribuyen en el metabolismo energético cerebral y hepático. Inducen también la síntesis de factor de crecimiento de hepatocitos asociado a la leucina (36).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN HIPERTENSIÓN PORTAL, ASCITIS Y HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO

1. Sodio y agua

Debido a la retención de sodio en niños con cirrosis que presentan datos de hipertensión portal y ascitis, se restringen líquidos y sodio cuando existe hiponatremia dilucional. En lactantes la restricción de sodio debe ser de 1-2 mEq/kg/día y en el caso de adolescentes de 1-2 g cloruro de sodio al día (37).

Si el paciente ingiere leche materna en forma exclusiva no será necesaria la restricción, ya que la leche materna contribuye con un máximo de 1.5 a 2 mEq/Kg/día. Es importante considerar que, si el paciente es alimentado con fórmula o alimentación complementaria preparada con sodio, se debe considerar el aporte. La restricción dietética estricta es innecesaria. Los pacientes requieren mantener una diuresis activa; el manejo dietético es insuficiente para controlar la ascitis, por lo que se deben indicar diuréticos (37).

La hiponatremia dilucional es consecuencia de un bajo volumen arterial y la sobresecreción no patológica de hormona antidiurética que promueve la retención de líquidos. La hiponatremia es un indicador pronóstico de morbilidad, mortalidad y sobrevida en el trasplante. La restricción de líquidos no se recomienda a menos que los valores de sodio en suero se encuentren por debajo de 125-130 mEq/L (37).

TRATAMIENTO NUTRICIO DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS QUE AFECTAN AL HÍGADO

La tirosinemia, glucogenosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de lipasa ácida lisosomal e hipercolesterolemia familiar homocigota y deficiencias de ornitín transcarbamilasa requieren modificaciones dietéticas que dependen del nutrimento implicado (14) (ver capítulo 6).

Alimentación post trasplante

Se distinguen dos fases:

1. Inmediata: la alimentación debe iniciar a las 72 horas de ocurrido el trasplante, mientras la estabilidad del paciente lo permita. Se debe iniciar tolerancia con fórmula y progresar a dieta sólida cuya composición puede ser estándar en cuanto se restablezca el flujo biliar siempre y cuando el paciente no se encuentre desnutrido. En caso de desnutrición se debe continuar con el mismo plan nutricional pre TH hasta lograr un estado nutricional adecuado y repleción de tejidos que por lo general se logra 18 meses después del trasplante (13). En caso de desnutrición leve, se indica dieta adecuada a la edad y sexo del paciente tomando en cuenta las IDR (20).
2. Tardía: el apoyo nutricional previo al trasplante puede requerirse hasta dos meses después de la cirugía. La mayoría de los pacientes deben recibir una dieta adecuada a su edad y requerimientos sin considerar la hepatopatía de origen. El objetivo fundamental es evitar el sobrepeso u obesidad asociada a la inmunosupresión con esteroides (13). Puede ser limitante la poca diversidad de alimentos a los que anteriormente fue expuesto el paciente. Las alteraciones en el sentido

del gusto mejoran en el post TH, por lo que los pacientes aceptan con mayor facilidad la inclusión de más alimentos, siempre y cuando la orientación alimentaria sea continua (24).

El trasplante exitoso y la mejoría del estado nutricional favorecen la regulación de la hormona de crecimiento, el IGF-1 y el IGFBP3, por lo que el crecimiento lineal mejora. El retardo en el crecimiento sin mejoría en el post TH se asocia a mortalidad (22). La dependencia de esteroides afecta negativamente la talla del paciente, ya que los niños que los requirieron presentan una talla 25% menor que sus pares sanos incluso dos años después del trasplante y una talla final hasta 5% menor en comparación con niños sanos de su misma edad. El sexo y la patología que motivó el trasplante no influyen en la talla final alcanzada con relación a su potencial genético. Los pacientes con síndrome de Alagille suelen mantener una talla baja 1.3 DE por debajo de la talla blanco en 50% de los casos (16,20,25).

FÁRMACOS POST TH Y NUTRICIÓN

Las furanocumarinas presentes en toronjas, naranjas sevillanas, y limas interfieren con la absorción y metabolismo del tacrolimus por el CYP3A4, por lo que debe evitarse su consumo en el post TH (38). Las naranjas valencianas no afectan las concentraciones de tacrolimus.

Los medicamentos inmunosupresores producen importantes alteraciones en las concentraciones de glucemia, colesterol, triglicéridos y otros parámetros bioquímicos. El uso de esteroides para evitar el rechazo aumenta el hambre, por lo que se incrementa el riesgo de ganancia de peso acelerada. Es, por tanto, indispensable realizar un seguimiento estrecho del peso y la talla, e igualmente en niños con desnutrición crónica, con seguimiento de parámetros bioquímicos de forma que pueda controlarse el aumento en el riesgo cardiometabólico (16). Al reducir paulatinamente la dosis de esteroides se debe vigilar la ingestión, ya que suele disminuir y pone nuevamente en riesgo nutricional al paciente. Esta situación es frecuente, sobre todo cuando no se afianzó de forma adecuada la orientación alimentaria (14,24). Los corticosteroides igualmente interactúan con el metabolismo óseo, lo que no sólo explica el retraso en la velocidad de crecimiento y retraso puberal, sino la aparición de osteodistrofia (13).

La osteodistrofia afecta las placas de crecimiento. La densidad mineral ósea es menor, lo que favorece la presencia de fracturas, raquitismo, anomalías en columna vertebral y déficit de crecimiento. Durante los tres primeros meses del post TH la densidad mineral ósea se recupera en el 15% de los pacientes (16).

La obesidad post TH no es frecuente en la edad pediátrica en comparación con los adultos transplantados, en quienes hasta el 30% la desarrollan. Hasta 65% de las

causas de muerte prematura en pacientes adultos post-transplantados puede atribuirse a la obesidad, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico (16).

Se requiere un tratamiento nutricional integral antes y después del TH para evitar tanto la desnutrición como la obesidad y sus complicaciones. Los pacientes deben consumir una dieta que cubra sus requerimientos de acuerdo a su edad, seguirse estrechamente con mediciones periódicas de IMC y relación peso/talla, controlar los efectos de la inmunosupresión a través de modificaciones dietéticas, minimizar en la medida de lo posible la inmunosupresión, sobre todo con esteroides y considerar la inclusión de actividad física moderada (16).

REFERENCIAS

1. Venick RS, Farmer DG, Soto JR, et al. One thousand pediatric liver transplants during thirty years: lessons learned. *J Am Coll Surg*. 2018; 226: 355-366.
2. Varela-Fascinetto G, Dávila-Pérez R, Nieto-Zermeño J, et al. Experience of a successful pediatric liver transplant program in Mexico. *Transplant Proc*. 2005; 37: 1201-1202.
3. Varela-Fascinetto G, Hernández-Plata JA, Nieto-Zermeño J, et al. Programa de trasplante hepático pediátrico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Invest Clin*. 2011; 63: 57-61.
4. United Network for Organ Sharing (2018). Pediatric waiting list registrations and transplants by organ type. Recuperado de www.unos.org/data/transplant-trends/#transplants_by_organ_type+year+2017.
5. Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transpl*. 2002; 6:30-36.
6. Varela-Fascinetto G, Dávila-Pérez R, Hernández-Plata A, et al. Trasplante Hepático en niños. *Rev Invest Clin*. 2005; 57: 273-282.
7. Martin SR, Atkison P, Anand R, et al. Studies of pediatric liver transplantation 2002: Patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transpl*. 2004; 8:273-283.
8. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. Studies of pediatric liver transplantation 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transpl*. 2004; 8:284-294.
9. Varela-Fascinetto G, Castaldo P, Fox IJ, et al. Biliary-atresia polysplenia syndrome. Surgical and clinical relevance in liver transplantation. *Ann Surg*. 1998; 227:583-589.
10. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 74:173-81.
11. Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, et al. Critical analysis of the pediatric end-stage liver disease scoring system: a single center experience. *Liver Transpl*. 2005; 11:788-795.

12. Santetti D, Albuquerque WMI, Toscani LW, et al. Serum proinflammatory cytokines and nutritional status in pediatric chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 8927-8934.
13. Smart KM, Alex G, Hardikar W. Feeding the child with liver disease: A review and practical clinical guide. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26: 810–815.
14. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentongo T. Nutrition Assessment and Support in Children With End-Stage Liver Disease. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28: 317-29.
15. Nuñez Barrera I. Evaluación antropométricamente e interpretación del estado nutricional, en: *Temas en nutrición pediátrica*. Editorial Gastrohup. 2009.
16. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver transplantation*. 2013; 19:798–825.
17. Veiga da Silva F, Menezes FP, Costa NT et al. Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92:197-205.
18. Hurtado-López E, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay EM y cols. Liver function test results predict nutritional status evaluated by arm anthropometric indicators. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2007; 45:451–457.
19. Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013; 27:619-29.
20. Yang CH, Perumpail BJ, Yoo ERm et al. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 2017; 9: 1127.
21. Tsouka A, Mc Lin VA. Complications of chronic liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36: 262-267.
22. Kyle UG, Shekerdemian LS, Coss-Bu JA. Growth Failure and Nutrition Considerations in Chronic Childhood Wasting Diseases. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30: 227–238.
23. Nightingale S and Lee V. Optimizing Nutritional Management in Children with Chronic Liver Disease. *Pediatr Clin N Am*. 2009; 56: 1161–1183.
24. Leon CDG and Lerret SM. Role of Nutrition and Feeding for the Chronically Ill Pediatric Liver Patient Awaiting Liver Transplant. *Gastroenterol Nurs*. 2017; 40:109-116.
25. Höglér W, Baumann U and Kelly D. Endocrine and Bone Metabolic Complications in Chronic Liver Disease and After Liver Transplantation in Children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 313-21.
26. Vroonhof K, Rijn HJ, Hattum J. Vitamin K deficiency and bleeding after long term use of cholestyramine. *Neth J Med*. 2003; 61: 19-21.
27. Mahmood K, Sammo AH, Jairamani KL Et al. Serum retinol binding protein as an indicator of vitamin A status in cirrhotic patients with night blindness. *Saudi J. Gastroenterol*. 2008; 13:7-11.

28. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonist SK et al. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 527–533.
29. Guañabens N and Pares A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International*. 2018, 38;5: 776-785.
30. Witt M, Kvist N and Jørgensen MH. Prophylactic dosing of vitamin K prevent Bleeding. *Pediatrics*. 2016;137: e2015422.
31. Ferreira LG, Anastácio LR and Correjab MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13:554–561.
32. Sokol R.J. A new old treatment for vitamin E deficiency in colestasis. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 577-578.
33. Suchy F. Liver disease in children. Third edition. 2007:203-215.
34. Khalaf Racha. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nut*. 2016;19: 1-11.
35. Walker NM, Stuart KA, Ryan RJ, Desai S, Saab S, Nicol JA, Fletcher LM, Crawford DH. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients awaiting liver transplantation. *Hepatology*. 2010; 51:1683-1691.

LA DIETA FODMAP: ¿LA PANACEA EN EL PACIENTE CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE? UNA EVALUACIÓN CRÍTICA BASADA EN EXPERIENCIA

Dr. Enrique Coss Adame, Dra. Alejandra Altamirano

Departamento de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

La prevalencia de pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) ha ido incrementándose en los últimos años. Se sabe que la respuesta a la mayoría de los tratamientos implementados en estos pacientes es subóptima.

Se ha informado que hasta 70% de los pacientes con SII asocian sus síntomas al consumo de alimentos (1, 2). En ello radica la importancia de encontrar otras opciones terapéuticas, en este caso, estrategias que implementen cambios en la dieta que produzcan efectos benéficos en los pacientes. En los últimos años, se ha extendido la popularidad de la dieta libre de FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), un grupo diverso de hidratos de carbono que ejercen efectos en el tracto gastrointestinal no sólo a través de su fermentación, sino también de la modificación de la microbiota, el metaboloma, la permeabilidad intestinal y la inmunidad intestinal, y que ha mostrado propiciar beneficios en algunos grupos de pacientes. A continuación, se presentan los beneficios y las limitaciones del uso de esta dieta en pacientes con síndrome de intestino irritable.

EVIDENCIA EN MEJORÍA CLÍNICA

Existe un aumento evidente en las publicaciones que demuestran la eficacia de la dieta libre de FODMAP en pacientes con SII y la mejoría de los síntomas que producen. Uno de los primeros trabajos fue publicado en 2008 por Gibson y cols., en el que se demostró la importancia de eliminar grupos completos de tipos de hidratos de carbono en lugar de una única sustancia (ejemplo: lactosa, fructosa) para producir una disminución en la sintomatología (3).

Ong y cols., en 2010, realizaron un estudio aleatorizado, cegado y cruzado donde a 15 sujetos sanos y a 15 pacientes con SII se les proporcionó una dieta alta y baja en FODMAP, respectivamente. El único síntoma gastrointestinal inducido en los controles sanos en comparación con el grupo con dieta baja en FODMAP fue la presencia de flatulencia ($p= 0.007$) (4). En un estudio de Reino Unido no aleatorizado, comparativo, se evidenció que una dieta baja en FODMAP fue más efectiva que

otras modificaciones dietéticas en el control de síntomas, ya que produjo una respuesta sintomática satisfactoria en 76% de los pacientes ($p= 0.038$) (5, 6), así como una mejoría en síntomas individuales como distensión abdominal, dolor abdominal y flatulencias. Otro estudio relevante aleatorizado y controlado que se publicó en 2012 por Staudacher y cols. demostró que una dieta baja en FODMAP por cuatro semanas comparada con un esquema dietético sin restricciones mejoró los síntomas (distensión, borborigmos, urgencia para defecar, menos frecuencia para defecar y mejor consistencia de las heces) en 68% de los pacientes con SII ($p= 0.005$) (7). Sin embargo, en el estudio de Bohn y cols. en 2015, en el que compararon una dieta baja en FODMAP con el asesoramiento dietético estándar encontraron que aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo presentó mejoría con la intervención, sin ninguna diferencia significativa entre los dos grupos después de 4 semanas. Cada grupo recibió asesoramiento dietético y se incluyeron todos los subtipos de SII (constipación, diarrea y mixto). En cada grupo se presentaron mejorías similares para la mayoría de los síntomas, así como en algunos específicos como distensión y dolor abdominal (8).

En 2016 se publicó el primer ensayo comparativo de eficacia entre la dieta baja en FODMAP frente a las recomendaciones dietéticas habituales en pacientes con SII con predominio diarrea (SII-D). No se encontraron diferencias significativas en la mejoría general (52% con una dieta baja en FODMAP frente a 41% con recomendaciones dietéticas habituales), pero sí en el dolor abdominal y distensión en el grupo con una dieta baja en FODMAP, dos de las quejas más importantes asociadas al SII. Además, también se evidenciaron mejorías significativas en la consistencia de las heces, la frecuencia de las heces y la urgencia en comparación con las recomendaciones dietéticas habituales para el SII (9).

Es importante mencionar que se han realizado estudios observacionales en los que se demuestra la efectividad clínica de una dieta baja en FODMAP en pacientes que no padecen SII y tienen síntomas gastrointestinales funcionales, o bien, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en fases tempranas, donde más de 50% de ellos refirió una mejoría clínica significativa en todos los síntomas intestinales, excepto en el estreñimiento (10). De igual forma, se ha evidenciado mejoría en la calidad de vida y disminución en la ansiedad en pacientes con SII al seguir este patrón dietético (11).

En los estudios más importantes (tres ensayos controlados aleatorizados) donde se compara una dieta baja en FODMAP contra una dieta tradicional (8, 9, 11) se evaluaron 4 desenlaces: dolor abdominal, distensión, mejoría en la consistencia de las evacuaciones y disminución en la frecuencia de evacuaciones. Se demostró una disminución en el dolor abdominal, en la distensión abdominal y en la frecuencia de las evacuaciones sin diferencia significativa en su consistencia.

En otro grupo de estudios (4, 12, 13) en los que se comparó una dieta baja en FODMAP con una dieta alta en FODMAP y se evaluaron dolor abdominal y distensión abdominal, se demostró una mejoría significativa de ambos síntomas utilizando una dieta baja en FODMAP.

PREDICTORES DE RESPUESTA

En estudios observacionales se ha demostrado que uno de los predictores más importantes de respuesta es el cumplimiento o adherencia a la dieta, un factor que podría ser considerado como una limitación, ya que en él influyen diversos factores como el nivel educativo de los pacientes, su profesión, sus horarios laborales y otros aspectos. En un estudio publicado por Shepherd et al. se evidenció que 77% de los pacientes que mantuvieron una buena adherencia a la dieta en un tiempo medio de 14 meses, continuó con una respuesta clínica favorable (14).

No se han logrado identificar biomarcadores séricos que permitan predecir la respuesta a una dieta baja en FODMAP ni las manifestaciones clínicas que reflejen de manera particular la sensibilidad a los tipos específicos de FODMAP (es decir, fructosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol y oligosacáridos) que podrían ayudar a elegir la opción terapéutica más acertada y menos intrusiva debido a que la sensibilidad a cada uno de los FODMAP suele hacerse a través de ensayo y error.

En un intento de establecer pruebas de intolerancia a FODMAP específicos, se realizó un estudio en pacientes con síntomas gastrointestinales y SII. Los pacientes con intolerancia a la fructosa o lactosa fueron sometidos a una dieta baja en FODMAP y se evaluó la mejoría sintomática después de 6-8 semanas con respecto a los síntomas previos a la modificación de la dieta y a una prueba de aliento (15). Sólo se lograron identificar predictores favorables en la intolerancia a fructosa: diarrea crónica y prurito (síntomas) y una alta concentración de metano y sensación de plenitud durante la prueba de aliento. De esta forma, los pacientes que inicialmente presentaban estas características mejoraron clínicamente al consumir una dieta baja en FODMAP. Esta mejoría, sin embargo, no se observó en los subtipos de SII ni en los pacientes con intolerancia a lactosa, por lo que se requieren más estudios sobre este tema.

EFEECTO EN LA MICROBIOTA

En un estudio aleatorizado doble ciego y cruzado realizado en niños, se demostró que se puede predecir la respuesta que se tendrá a una dieta baja en FODMAP de acuerdo con el análisis de la microbiota basal. Se utilizaron dietas con alto y bajo contenido de FODMAP por dos días y se dividieron en grupos de acuerdo con la respuesta clínica evaluada por la presencia de dolor abdominal. Los pacientes que respondieron a una dieta baja en FODMAP (24%) tenían una microbiota basal con abundantes *Bacteroides*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, los cua-

les tienen una mayor capacidad de fermentar hidratos de carbono. Los resultados coinciden con la hipótesis de que uno de los beneficios de la dieta baja en FODMAP radica en la disminución de la distensión luminal intestinal, lo que significa que los pacientes en los que predomina una microbiota que produce más gas se benefician de dietas que proporcionen menos sustratos fermentables (16).

Los estudios realizados en adultos aún necesitan perfeccionar la metodología para establecer una mejor asociación entre el beneficio de la dieta, los síntomas y la modificación de la microbiota. Un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo realizado por Staudacher y cols. (17) en el Reino Unido pretendió relacionar los síntomas digestivos con la microbiota fecal en pacientes con SII tratados con dieta baja en FODMAP por 4 semanas comparándola con placebo y probióticos. Se evaluaron 15 síntomas gastrointestinales, así como la frecuencia y la consistencia de las evacuaciones por 7 días consecutivos. A las 4 semanas se analizó la microbiota de cada paciente para establecer la abundancia de la especie *Bifidobacterium*, pero no se encontró un efecto significativo entre la mejoría de los síntomas y las especies de *Bifidobacterium*. Se demostró que 61% de los pacientes con una dieta baja en FODMAP tuvo una mejoría de los síntomas. El puntaje promedio del Sistema de Puntuación de Gravedad del SII fue significativamente menor para los pacientes con una dieta baja en FODMAP (173 ± 95) comparada con los que recibieron una dieta simulada ($p < 0.001$), pero sin diferencia entre los que recibieron probióticos (207 ± 98) o placebo (192 ± 93). La abundancia de especies de *Bifidobacterium* fue menor en las muestras fecales de pacientes con la dieta baja en FODMAP, pero mayor en pacientes que recibieron probióticos. Se demostró que una dieta baja de FODMAP disminuye la abundancia de especies bifidobacterias; sin embargo, la administración concomitante del probiótico VLS#3 disminuye la pérdida de estas especies. Los efectos y los beneficios de esta consecuencia aún deben esclarecerse.

EFECTO EN LA INMUNIDAD

La dieta baja en FODMAP tiene un efecto positivo en la inmunidad intestinal. Se han realizado varios estudios con el fin de analizar los mecanismos relacionados con este efecto, que principalmente se relacionan con la biosíntesis de histamina, una molécula de señalización que está implicada en la producción de síntomas en pacientes con SII. Al respecto, McIntosh y cols. (12) analizaron y compararon el perfil metabólico urinario de 40 pacientes con SII después de 21 días con un régimen bajo o alto en FODMAP. Al término del estudio se evidenció que los pacientes con bajo consumo de FODMAP tuvieron una menor síntesis de histamina que los pacientes con alto consumo de FODMAP ($p < 0.05$). Se cree que la desgranulación de los mastocitos puede ocurrir debido a la señalización directa de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) formados por la fermentación intestinal, o bien, por la distensión que causa, lo que modula los síntomas en los pacientes con SII (18).

POSIBLES DEFICIENCIAS NUTRIMENTALES

Otra de las preocupaciones que se presentan en los pacientes con este tipo de dieta es que se cree que tienen riesgo de consumir bajas cantidades de fibra y de algunos micronutrientes como calcio, hierro, zinc, vitamina D, folatos y antioxidantes naturales, principalmente en aquellos pacientes que tienen menor acceso a una variedad de alimentos sin FODMAP (19). Por lo anterior, se ha demostrado que una dieta baja en FODMAP debe ser dirigida por un especialista (nutriólogo) para asegurar una ingestión adecuada de micronutrientes, con lo cual se mantiene una ingestión equilibrada por al menos 18 meses (20).

A diferencia de lo anterior, otro estudio realizado por Vincenzi y cols. (21) mostró que una dieta baja en FODMAP no parece causar deficiencias de vitamina D y ácido fólico, incluso en la fase de restricción. Aunque hay pocos estudios que evalúen la adecuación nutricional de la dieta baja en FODMAP, es razonable pensar que, si se tiene el respaldo adecuado de un nutriólogo experimentado, esta dieta puede ser nutricionalmente adecuada a largo plazo.

SEGURIDAD

A pesar de la existencia de múltiples estudios realizados con dietas bajas en FODMAP, hasta la fecha, no hay ninguno que compruebe la presencia de reacciones adversas importantes a largo plazo ni manifestaciones clínicas secundarias al uso de éstas. A favor del uso de dietas bajas en FODMAP se han publicado varios estudios realizados en modelos animales donde se corrobora que la fermentación excesiva en el colon proximal puede ser perjudicial, específicamente hablando de lesión epitelial y susceptibilidad a la inflamación, lo que podría tener como consecuencias directas síntomas a corto plazo y el desarrollo de lesiones premalignas o malignas a largo plazo (22, 23). Por tanto, la reducción de los sustratos fermentables en el colon en general podría, al menos teóricamente, tener implicaciones para la carcinogénesis colorrectal y la inflamación del colon, ya que algunos factores asociados con el microambiente luminal del colon pueden estar relacionados con este proceso. Sólo un ensayo controlado aleatorizado realizado en pacientes con SII mostró que una dieta baja en FODMAP en comparación con la dieta habitual no altera el pH fecal o el contenido de ácidos grasos de cadena corta después de 4 semanas de intervención (7), factores que se han relacionado con la carcinogénesis.

LIMITACIONES

Existen varios factores que influyen en la eficacia de una dieta baja en FODMAP. Uno de ellos es la duración del tratamiento. Aunque hasta la fecha no se ha definido con exactitud, existen muy pocos estudios a largo plazo que permitan establecer la duración adecuada para producir una mejoría clínica sin efectos adversos a corto o largo plazo.

Otro punto relevante es el cumplimiento o adherencia a este régimen alimenticio: al ser una dieta restrictiva en las primeras fases de su aplicación, sólo un porcentaje pequeño de pacientes sigue las instrucciones por más de 6 meses. En un estudio retrospectivo de Maagard y cols. (24), únicamente un tercio de los pacientes con SII que recibieron una dieta baja en FODMAP siguió la dieta durante 18 meses, esto a pesar de presentar en su mayoría una mejoría sintomática relevante. Se requiere una buena orientación alimentaria para incrementar la aceptación y cumplimiento de la dieta y así evitar el consumo de alimentos inadecuados que desencadenen la sintomatología y produzcan un sentimiento falso de no mejorar. Existe una aplicación que se puede utilizar en los teléfonos celulares que se desarrolló en la Universidad de Monash (The Monash University Low-FODMAP Diet Smartphone Application) que facilita la búsqueda de los alimentos que pueden consumir (25). Por último, una buena evaluación previa al inicio de la dieta y durante su mantenimiento permite identificar deficiencias nutrimentales de manera temprana.

LO QUE FALTA POR ESTUDIAR

A pesar de que la dieta baja en FODMAP en pacientes con SII ha sido ampliamente estudiada, aún permanecen varias áreas por aclarar, entre ellas los mecanismos por los que la restricción de FODMAP mejora los síntomas, los efectos a largo plazo y seguridad en términos de microbiota intestinal y deficiencias nutrimentales potenciales, la estandarización de un protocolo de reintroducción de alimentos después de la fase de restricción, el establecer si la exclusión completa de todos los FODMAP es necesaria para un beneficio clínico completo, el examinar cómo influye la orientación sobre la dieta en el cumplimiento de la dieta y quién debería realizar dicha orientación (nutriólogos, médicos o ambos), la aplicación y consecuencias de la dieta en pacientes pediátricos y, por último, establecer si la dieta con bajo contenido de FODMAP tiene una mejor respuesta clínica de acuerdo con el perfil sintomático de cada paciente (18).

CONCLUSIONES

La dieta baja en FODMAP es un régimen alimenticio natural y seguro con evidencia que demuestra que produce mejoría clínica principalmente en los síntomas más molestos del SII (dolor abdominal y distensión); sin embargo, al ser restrictiva, es

importante implementar estrategias que aumenten la facilidad en su aprendizaje y aplicación, lo que tendrá como consecuencia un mejor cumplimiento de ésta. La dieta baja en FODMAP producen cambios tanto en la microbiota intestinal como en la inmunidad intestinal, cuyas consecuencias –favorables o desfavorables– a largo plazo aún se deben estudiar.

REFERENCIAS

1. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001;63:108-115.
2. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: Introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:694-697.
3. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:765-771.
4. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of hydrogen and methane gas production and genesis of symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1366-73.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care.
6. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAP) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Human Nutr Diet*. 2011;24:487-95.
7. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL et al. Fermentable carbohydrate restriction impacts on luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in a randomized controlled trial of patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012;142:1510-18.
8. Bohn L, Storsrud S, Liljebo T et al. Diet low in FODMAP reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1399-1407):e1392.
9. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1824-1832.
10. Geary R, Irving PM, Barrett JS et al. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAP) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2009; 3:8-14.
11. Eswaran S, Chey W, Jackson K, Pillai S, Chey S, Han-Markey T. A low FODMAP diet improves quality of life, reduces activity impairment, and improves sleep quality in patients with irritable bowel syndrome and diarrhea: Results from a U.S. randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2016;150:S172.

12. Hamlos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAP reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67-75.
13. McIntosh K, Reed DE, Schneider T et al. FODMAP alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomized controlled trial. *Gut*. 2016.
14. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: Guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1631-39.
15. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A & Drewes AM. Predictors of response to a low-FODMAP diet in patients with functional gastrointestinal disorders and lactose or fructose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017, 1-13.
16. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB et al. Randomized clinical trial: Gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):418-427.
17. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, Scholz M, Tuohy KM, Lindsay JO, Irving PM et al. Diet low in FODMAP reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and probiotic restores bifidobacterium species: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017.
18. Eswaran S. Low FODMAP in 2017: Lessons learned from clinical trials and mechanistic studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e13055.
19. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: Many question marks for a catchy acronym. *Nutrients*. 2017;9:E292.
20. O'Keefe M, Jansen C, Martin L, Williams M, Seamark L, Staudacher HM, Irving PM, Whelan K, Lomer MC. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil*. 2017.
21. Vincenzi M, Del Ciondolo I, Pasquini E, Gennai K, Paolini B. Effects of a low FODMAP diet and specific carbohydrate diet on symptoms and nutritional adequacy of patients with irritable bowel syndrome: Preliminary results of a single-blinded randomized trial. *J. Transl. Int. Med*. 2017;30:120-126.
22. Bovee-Oudenhoven IM, ten Bruggencate SJ, Lettink-Wissink ML et al. Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibit intestinal colonization but stimulate translocation in rats. *Gut*. 2003;52:1572-78.
23. ten Bruggencate SJM, Bovee-Oudenhoven IMJ, Lettink-Wissink MLG et al. Dietary fructooligosaccharides and inulin decrease resistance of rats to salmonella: Protective role of calcium. *Gut*. 2004;53:530-35.
24. Maagaard L, Ankersen DV, Végh Z, Burisch J, Jensen L, Pedersen N, Munkholm P. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J. Gastroenterol*. 2016;22: 4009-4019.
25. Peta Hill, Jane G. Muir, PhD, and Peter R. Gibson, MD. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017;13:36-45.

INTOLERANCIA A LACTOSA. ¿ALGO MÁS QUE LACTASA?

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Con la implementación de pruebas simples, accesibles y baratas como la cuantificación de hidrógeno en aire espirado después de administrar por vía bucal una carga de 25 g lactosa es posible identificar personas con absorción deficiente de este disacárido y clasificarlas, de acuerdo con la presencia de síntomas como intolerancia a lactosa. Sin embargo, en un número nada despreciable de casos, no existe una relación directa entre las molestias intestinales y la absorción deficiente de lactosa sugiriendo que el origen de los síntomas puede ser otros componentes de la leche (1). En este sentido, la evidencia actual apunta a péptidos derivados de la digestión de la caseína que son capaces de acoplarse a receptores opioides que se expresan en el tubo digestivo y ocasionar varios de los síntomas que tienen las personas intolerantes a la leche.

EL PRECURSOR: BETA-CASEÍNAS

Las caseínas, una familia de proteínas de 209 aminoácidos, representan 30% del contenido proteínico de la leche de vaca y dependiendo de la ancestría del ganado de donde se obtiene la leche, se presenta en dos formas que se diferencian por la presencia de Prolina (Pro) en la posición 67 en caseína A2 o Histidina (His) en la misma posición en caseína A1 (2). Esta característica se debe a una mutación puntual (Pro67 a His67) que condiciona que los oligopéptidos derivados de la acción de enzimas digestivas difieran entre los dos tipos de caseínas, ya que la Pro es resistente a la proteólisis. Además de esta mutación, se han identificado otras en ambos tipos de caseína en el ganado moderno de origen europeo, la mayoría son de importancia menor, excepto la observada en la caseína B, que pertenece a la familia de caseína A1, y que también sufre la misma mutación en la posición 67 y que, de manera similar a la hidrólisis de caseína A1, libera péptidos bioactivos.

Las mutaciones en la posición 67 son raras en otros mamíferos y no se ha demostrado con claridad en leche humana. Este hecho explica por qué algunas personas intolerantes a la leche de vaca pueden consumir sin problema la obtenida de otras especies como cabra, oveja y búfalo (3).

EL EFECTOR: BETA-CASOMORFINA

La digestión es un proceso dinámico en el que moléculas de estructura compleja como las proteínas son transformadas en péptidos y aminoácidos que se absorben y productos metabólicos como urea y amonio que se intercambian continuamente entre la luz del intestino y las distintas pozas metabólicas del organismo.

La hidrólisis proteínica comienza en el estómago por acción de la pepsina y continúa en duodeno y yeyuno proximal donde enzimas pancreáticas y peptidasas localizadas en el borde en cepillo de los enterocitos producen oligopéptidos, dipéptidos y aminoácidos que se absorben a lo largo del intestino delgado. Varios estudios han demostrado que algunos péptidos derivados de la digestión de proteínas pueden acoplarse a receptores específicos en tubo digestivo o tener efectos en otros tejidos una vez que han atravesado la barrera intestinal (4).

La proteólisis de las caseínas ocurre en diversos sitios y algunos de los péptidos liberados son potencialmente bioactivos, como es el caso de casomorfin-7 (CMF-7), un oligopéptido de 7 aminoácidos que se produce por la ruptura de la cadena proteínica en la posición 67 (His) de la caseína A1 (2).

Ensayos in vitro que reproducen los distintos pasos de la digestión de las caseínas han demostrado que la liberación de oligopéptidos bioactivos requiere la acción proteolítica de enzimas pancreáticas (carboxipeptidasas y elastasa) y de peptidasas presentes en el borde en cepillo de los enterocitos (5). Estos hallazgos fueron confirmados hace varios años en análisis de aspirados de contenido intestinal obtenidos a través de sondas en 4 individuos que consumieron leche cruda de vaca (5).

Con el fin de conocer la dinámica de formación de oligopéptidos en humanos, Boutrou y cols. condujeron un estudio simple ciego y controlado en 16 voluntarios sanos que fueron sorteados para recibir una dieta con 1.4 gramos de proteína por kilogramo de peso por día que incluía una malteada con 30 g caseína o proteína de suero durante 9 días. Al final del período de estudio se colocó una sonda nasoenteral a través de la cual obtenían, en periodos sucesivos, contenido intestinal que era analizado por espectrometría de masas. Así, 61% de las proteínas recuperadas provenía de la hidrólisis de β -caseína. Seis péptidos, todos presentes en aspirados obtenidos 30 minutos después del consumo de β -caseína, correspondían a proteólisis en la

posición 67. Entre éstos CMF-7 fue más abundante a las 2 horas post-ingestión con una producción promedio de 4 mg y una concentración de 17 $\mu\text{M/L}$ en un volumen promedio de 304 ml de líquido yeyunal. La mayoría de los péptidos identificados tenían intacta la Pro⁶⁷ confirmando que la His⁶⁷ es fácilmente hidrolizada y, con mucho, la fuente principal de CMF-7 (6).

Es pertinente señalar que la proteólisis de la caseína no sólo libera CMF-7, sino que al menos en el estudio de Boutrou y cols. se identificaron 20 cadenas peptídicas de diverso tamaño y algunas como CMF-4, CMF-5 y CMF-6 tienen afinidad por receptores μ -opioides.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado de manera concluyente que CMF-7 es un ligando de receptor μ -opioides. Experimentalmente disminuye la amplitud y la fuerza de las contracciones del músculo liso que se expresa como un aumento en el tiempo de tránsito gastrointestinal. Estos efectos son bloqueados por naloxona, un conocido antagonista de μ -opioides.

La investigación sobre otros efectos de caseína y CMF en tubo digestivo se ha incrementado de manera notable en los últimos años, sobre todo empleando animales de experimentación que han sido expuestos a dosis equivalentes de caseína, CMF y proteína de suero. En éstos, se ha encontrado un aumento notable en la producción de moco y un incremento en mediadores de la inflamación como: mayor actividad de mieloperoxidasa en mucosa de intestino, elevación de interleucinas (IL-4) e inmunoglobulinas (IgE, IgG, IgG1, IgG2a) y sobre-expresión de receptores Toll (TLR-2, TLR-4). De manera notable se ha demostrado que la administración de caseína A1 en roedores incrementa la producción de la enzima dipetidil-peptidasa 4 (DPP4) que en condiciones normales degrada de manera rápida a las incretinas intestinales, un grupo de hormonas que regulan el metabolismo de glucosa e insulina y disminuye la motilidad antroduodenal. Este efecto no se inhibe con naloxona, lo que indica que existen otros mecanismos de acción (7).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La leche que más se consume en México es la que procede de ganado bovino y seguramente contiene caseína A1 y A2. Esto explicaría por qué muchos de las personas intolerantes a la leche no presentan digestión y absorción deficiente de lactasa y apoyaría la noción de que, siendo un problema frecuente, deberíamos consumir leche sin caseína A1. La producción de lácteos sin caseína A1 es una realidad en varios países y puede lograrse importando ganado pura raza de origen africano y asiático o mediante manipulaciones genéticas en el autóctono. Sin embargo, no parece una medida fácil, y antes de implementarla tendríamos que conocer el impacto clínico

que actualmente tiene el consumo de leche en México. En este sentido, no encontré evidencia científica publicada, al menos en mis fuentes de información, y ante esta carencia tendríamos que basarnos en estudios hechos en otros países que tienen frecuencias distintas de intolerancia a la leche y no persistencia de lactasa.

Una práctica frecuente en pediatría es modificar la ingestión de lácteos en niños con constipación refractaria. Varios estudios han demostrado que el estreñimiento y las características de las heces mejoran cuando los niños consumen leche de soya o fórmulas especiales carentes de caseína A1. Sin embargo, un estudio controlado, doblemente a ciegas que evaluó el impacto de caseína A1 y A2 en niños con estreñimiento no mostró ninguna diferencia estadística entre los grupos (8, 9).

El impacto clínico de leche con y sin caseína A1 se ha evaluado en tres ensayos clínicos controlados, cruzados y aleatorizados. Uno efectuado en 41 adultos australianos que recibieron 750 cc de leche con caseína A1 o A2 y los otros en chinos Hen que fueron sorteados para consumir 250 cc de leche con caseína A1/A2 (40:60) o caseína A2/A2. El diseño de los estudios fue similar en ambas poblaciones, esto es, periodos de prueba de 2 semanas separados por uno de lavado de dos semanas. Los tres mostraron beneficios de la leche sin caseína A1 (10-12). Aunque el tamaño de la muestra en el estudio australiano limita la interpretación de los resultados, éstos mostraron correlaciones interesantes en subgrupos de personas. Por ejemplo, existió una correlación entre el dolor abdominal y la consistencia de las heces, evaluada mediante escala de Bristol, cuando consumieron caseína A1 que también se presentó entre distensión y dolor abdominal y concentración de calprotectina fecal (10). Los estudios realizados en chinos son contundentes al separar absorción deficiente de lactasa, evaluada con prueba de galactosa en orina, de intolerancia a la leche. De manera interesante muestran que al consumir leche con caseína A1 los síntomas empeoran (tanto en hipolactásicos como en normolactásicos), el tiempo de tránsito intestinal se prolonga y se expresan marcadores de inflamación (11, 12).

REFERENCIAS

1. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO et al. NIH consensus development conference statement: Lactosa intolerance and health. NIH consensus. State Sci. State-ments 2010;27:1-27.
2. Kaminski S, Cieslinska A, Kostyra E. Polimorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. J Appl Genet 2007;48:189-198.
3. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Milk intolerance, Beta-casein and lactose. Nutrients 2015;7:7285-7297.
4. Jahab-Mihan A, Luhovyy BL, El Khoury D, Anderson GH. Dietary proteins as determinats of metabolic and physiologic functions of the gastrointestinal tract. Nutrients 2011;3:574-603.

5. Svedberg J, de Haas J, Leimenstoll G, Paul F, Teschemacher H. Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials in in vitro digests of bovine milk and in small contents after bovine milk digestion in adult humans. *Peptides* 1985;6:825-830.
6. Boutrou R, Gaudichon C, Dupont D et al. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1314-1323.
7. Brooke-Taylor S, Dwyer K, Woodford K, Kost N. Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared to A2 b-casein. *Adv Nutr* 2017;8:739-748.
8. Iacono G, Cavataio F, Montalto G et al. Intolerance to cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339:1100-1104.
9. Crowley ET, Williams LT, Roberts TK, Dunstan RH, Jones PD. Does milk cause constipation? A crossover dietary trial. *Nutrients* 2013;5:253-266.
10. Ho S, Woodford K, Kukuljan S, Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: A blinded randomised cross-over pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:994-1000.
11. Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke AJ. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and, cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutr J* 2016;15:35.
12. He M, Sun J, Qin Jiang Z, Xin Yang Y. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance chinese adults: A multicentre, randomized controlled study. *Nutr J* 2017;16:72.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE TRIGO. NO ES SÓLO LA ENFERMEDAD CELIACA. NO ES SÓLO EL GLUTEN

Alberto Rubio Tapia, MD.

Division of Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota
USA

INTRODUCCIÓN

El consumo de trigo se ha relacionado con diversas enfermedades que incluyen la alergia al trigo, la enfermedad celiaca (EC), la dermatitis herpetiforme (DH) y la sensibilidad al gluten/trigo no celiaca (SGNC).

La EC, también conocida como enteropatía sensible al gluten o sprue celiaco, es un trastorno sistémico con manifestaciones muy variadas que se desencadena por la ingestión de granos que contienen gluten, en personas susceptibles. La fracción gliadina del gluten en el trigo y proteínas similares en otros granos son el factor ambiental responsable del daño intestinal. El componente genético de la enfermedad está determinado, al menos parcialmente, por la presencia de genes de riesgo en el complejo de histocompatibilidad leucocitaria DQ2/DQ8. El daño intestinal se caracteriza por la atrofia de vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas. La dieta libre de gluten resuelve por completo las alteraciones de la mucosa del intestino.

La alergia al trigo es la causa más común de alergia a granos mediada por inmunoglobulina E. Afecta predominantemente a niños y deja de ser un problema en la mayoría de los adolescentes.

La DH es un problema de la piel de etiología inmunológica, caracterizado por placas intensamente pruriginosas que se desarrolla como consecuencia de sensibilidad al gluten y que responde a la exclusión del gluten de la dieta.

La SGNC no tiene una definición exacta en la actualidad, pero supone la presencia de una multitud de síntomas que responden a la exclusión de gluten/trigo en la ausencia de otra enfermedad conocida que explique los síntomas.

PREVALENCIA

La EC es un padecimiento frecuente a nivel mundial, con una prevalencia estimada de 1% en prácticamente todas las poblaciones estudiadas. De particular interés es

la elevada frecuencia (>5%) encontrada entre la comunidad Saharawi en África y los múltiples informes recientes de una elevada prevalencia en el Medio Oriente. En México, varios estudios epidemiológicos basados en el uso de diversas pruebas serológicas muestran una prevalencia similar o incluso mayor a la informada en otras regiones del mundo.

Por otro lado, la prevalencia de SGNC no se conoce ya que la mayoría de los enfermos que se consideran sensibles al gluten/trigo no tienen síntomas reproducibles en estudios doble ciego (1).

La prevalencia de la DH es de 39 casos por 10 mil habitantes en Finlandia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el pasado, la EC era considerada únicamente en enfermos con síndrome de absorción intestinal deficiente caracterizado por diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso, retraso en el crecimiento (en niños), y múltiples deficiencias en vitaminas y otros nutrimentos. Esta presentación clínica puede ser llamada forma "clásica". Sin embargo, es claro que la forma clásica no es la presentación clínica más frecuente. Por lo contrario, la mayoría de los enfermos celíacos presentan síntomas gastrointestinales inespecíficos en ausencia de las manifestaciones del síndrome de absorción intestinal deficiente: la llamada forma "no-clásica". Más importante aún, un grupo significativo de enfermos celíacos pueden presentar la forma "asintomática" de la enfermedad, con ausencia de síntomas, pero con atrofia intestinal en la biopsia de intestino. Finalmente, la forma "latente" se refiere a la presencia de autoanticuerpos inducidos por el gluten en personas asintomáticas y con biopsia de intestino completamente normal (2).

Las formas de presentación atípica más comunes son anemia por deficiencia de hierro, hipertransaminasemia, osteoporosis, y manifestaciones neurológicas tales como ataxia o neuropatía.

La EC se asocia con múltiples enfermedades, pero es especialmente frecuente con diabetes mellitus (tipo 1), enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Down, osteoporosis a edad temprana, e infertilidad.

Las manifestaciones clínicas de la alergia al trigo ocurren pasados apenas algunos minutos a 2 horas de la ingestión del alérgeno. Los órganos y sistemas más afectados incluyen la piel (comezón, urticaria, angioedema), orofaríngeo aparato respiratorio (edema, estridor, disnea, tos, cianosis) gastrointestinal (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea), o incluso en formas graves el aparato cardiovascular o circulatorio (palpitaciones, síncope, hipotensión, anafilaxis).

Las manifestaciones clínicas de la SGNC son muy variadas e incluyen alteraciones gastrointestinales y extraintestinales. Los síntomas intestinales más comunes son distensión, dolor abdominal, diarrea, dolor epigástrico, y náusea. Los síntomas extraintestinales más comunes incluyen malestar general, fatiga, dolor de cabeza, ansiedad, falta de concentración, adormecimiento de extremidades y dolores articulares (3).

La dermatitis herpetiforme es un problema de la piel caracterizado por placas intensamente pruriginosas con vesículas generalmente localizadas en las superficies extensoras de las extremidades.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE TRIGO

El diagnóstico de la EC se basa en el estudio microscópico del intestino por medio de la toma endoscópica de una biopsia intestinal. El diagnóstico patológico, basado en la demostración de atrofia intestinal en la mucosa del intestino delgado, sigue siendo considerado el "estándar de oro". Las pruebas serológicas diagnósticas se basan en la identificación de anticuerpos (generalmente de tipo inmunoglobulina A) dirigidos contra la gliadina, el endomisio, o la transglutaminasa tisular. Los anticuerpos contra gliadina (anti-gliadina) se usan cada vez con menos frecuencia debido a su baja sensibilidad y especificidad. La precisión diagnóstica de los anticuerpos anti-endomisio (EmA) o anti-transglutaminasa tisular (tTG) es muy elevada. Se estima una sensibilidad de los anticuerpos anti-EmA entre 90%-97%, mientras que la sensibilidad de anticuerpos anti-tTG es de 90%-98% dependiendo el método y la población estudiada. La prueba para la detección de anticuerpos anti-tTG es práctica y fácil de realizar, ya que se emplea la técnica de ELISA, motivo por el que es ampliamente usada para el tamizaje. La prueba para la detección de anticuerpos anti-EmA implica el uso de inmunofluorescencia indirecta, por lo que requiere de personal especializado en su realización e interpretación. Una serología negativa no excluye el diagnóstico de EC, ya que existe la posibilidad de falso negativo debido a la coexistencia de deficiencia de inmunoglobulina A (IgA). En ese escenario clínico, es útil la medición de la IgA total y el uso de serología basada en la medición de la inmunoglobulina G (IgG). Los pacientes con alto riesgo de EC, tales como aquellos que presentan el síndrome de absorción intestinal deficiente, deben ser evaluados con serología y biopsia intestinal. En aquellos pacientes con bajo riesgo de padecer EC (por ejemplo, enfermos con anemia ferropénica), es recomendable la realización de pruebas serológicas inicialmente y, de ser positiva, se debe optar por una biopsia intestinal. En casos de difícil diagnóstico, la medición de haplotipos asociados con la enfermedad (HLA-DQ2 o DQ8) puede ser de utilidad, ya que la ausencia de estos haplotipos excluye el diagnóstico. Sin embargo, la presencia de los haplotipos no tiene utilidad diagnóstica, ya que puede observarse hasta en el 30% de la población general.

Se ha propuesto una opción de diagnóstico sin biopsia en niños con síntomas clásicos que implica la cuantificación de anticuerpo anti-tTG elevado más de 10 veces el límite superior de lo normal, anticuerpo antiEmA positivo en una muestra de sangre diferente, y la presencia de HLA DQ2 o DQ8. Se ha cuestionado el valor agregado de la prueba genética en este contexto clínico (4,5).

El diagnóstico de alergia al trigo requiere de la prueba de reto supervisada por un médico pero en la práctica no se realiza y el diagnóstico se apoya en manifestaciones clínicas y la medición de inmunoglobulina E (IgE) específica para trigo (5).

El diagnóstico de SGNC es clínico ya que no existe un marcador serológico y requiere de la exclusión de enfermedad celiaca y alergia al trigo. Se ha sugerido la necesidad de una prueba doble-ciego de eliminación y reintroducción de gluten para el diagnóstico definitivo (criterios de Salerno); sin embargo, es de poca utilidad en la práctica clínica diaria. Desde el punto de vista práctico, el diagnóstico se sospecha con la mejoría de los síntomas con la exclusión de trigo/gluten de la dieta habiendo descartado EC.

La dermatitis herpetiforme requiere una biopsia de piel para confirmar el diagnóstico. El hallazgo típico es la presencia de depósitos granulares de IgA en la membrana basal subepidérmica. Pueden detectarse anticuerpos contra transglutaminasa epidérmica en el suero (6).

La tabla 1 presenta el diagnóstico diferencial de las enfermedades relacionadas al consumo de trigo.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de enfermedades relacionadas al consumo de trigo

	Enfermedad celiaca	Alergia	Sensibilidad al gluten no celiaca
Síntomas	Intestinales y extra-intestinales	Variables, relacionados con ingestión del alérgeno	Intestinales y extra-intestinales
Serología	IgA TTG, EMA	IgE	IgG-AGA CD14 soluble Proteína de unión al lipopolisacárido (LPS)
HLA	DQ2/DQ8	Desconocido	No asociación
Fisiopatología	Inmunidad innata y adquirida	Mediado IgE	Activación del sistema inmune
Atrofia duodenal	Sí	No	No

TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la EC y la dermatitis herpetiforme consiste en la implementación de una dieta libre de gluten de por vida. Aunque conceptualmente sencillo, el seguimiento de la dieta libre de gluten constituye un reto para los enfermos y para el médico. La correcta implementación de una dieta libre de gluten requiere la educación del enfermo y su familia por el médico y nutriólogo especializados. Los grupos de apoyo regional o internacional son fuente importante de información y ayuda inestimable para los enfermos, por lo que debe sugerirse al enfermo su participación.

Aunque existe controversia sobre la cantidad de gluten que puede ser dañina para el intestino, la recomendación actual es que la dieta libre de gluten es aquella que no contiene gluten. El concepto de dieta con bajo contenido de gluten (alimentos con <0.02% de gluten) es más teórico que práctico. La fracción de gliadina del gluten del trigo que es dañina para el intestino puede estar presente en otros granos, tales como la cebada y el centeno. Por lo tanto, un alimento "libre de trigo" no necesariamente es libre de gluten. La avena parece ser segura para los enfermos con EC, sin embargo, la contaminación cruzada con trigo durante el cultivo o procesamiento de la avena es un problema a considerar. El trigo (*Triticum spp*), la cebada (*Hordeum vulgare*), y el centeno (*Secale cereale*) en todas sus formas cultivadas o industrializadas son alergénicos y deben evitarse, por lo que una completa explicación y evaluación por un profesional de la nutrición es invaluable. Algunos medicamentos o suplementos vitamínicos pueden contener gluten como ingrediente inactivo, por lo que es recomendable que los enfermos con EC pregunten directamente al fabricante sobre los componentes inactivos de todos los medicamentos que le son recetados. Otro problema de gran importancia es la llamada "contaminación cruzada", cuando alimentos considerados libres de gluten se contaminan con el mismo. El riesgo de contaminación cruzada está presente desde el sitio de cultivo hasta la mesa donde el alimento es ingerido. Un momento particularmente riesgoso ocurre en el almacenamiento de alimentos, por lo que es recomendable evitar al máximo el almacenamiento compartido de productos libres de gluten junto aquéllos que lo contienen.

Una parte muy importante y generalmente olvidada en el manejo de los enfermos con EC es la presencia de las alteraciones hidroelectrolíticas o deficiencias en vitaminas, minerales o nutrimentos. La evaluación del estado de mineralización ósea debe realizarse en todo paciente con diagnóstico reciente de EC mediante una densitometría ósea y el tratamiento (de ser necesario) debe instaurarse inmediatamente para evitar el riesgo de complicaciones relacionadas con fracturas patológicas.

El tratamiento de la alergia al trigo se basa en la eliminación del alérgeno. Los enfermos con síntomas graves requieren manejo de emergencia en caso de anafilaxia y deben ser instruidos sobre un plan de emergencia que incluya el apropiado uso de auto-inyección de epinefrina.

El tratamiento de SGNC incluye una dieta sin gluten; sin embargo, la duración de la dieta y el grado necesario de cumplimiento se desconoce. Se ha propuesto la reintroducción de gluten en la dieta cada 12 a 24 meses para valorar si la dieta es necesaria. Sin embargo, muchos pacientes optan por continuar con la dieta sin gluten.

COMPLICACIONES CRÓNICAS Y MORTALIDAD

La EC es un padecimiento crónico que persiste activo si no se trata apropiadamente. Los pacientes con síntomas que no son tratados tienen un riesgo elevado de padecer complicaciones crónicas y una mayor mortalidad. Las neoplasias son una causa frecuente de muerte en pacientes no tratados con EC. El linfoma de células T asociado a enteropatías es una forma específica asociada con la EC y especialmente letal. La EC no tratada incrementa el riesgo de padecer otras neoplasias, tales como adenocarcinoma del intestino, carcinoma nasofaríngeo, melanoma, y cáncer de esófago. El riesgo de cáncer no hematológico parece especialmente elevado durante los primeros años del diagnóstico de la enfermedad. Otras causas de muerte en EC son aquellas relacionadas con la desnutrición e inmunodeficiencia.

La complicación más grave de la alergia al trigo es la anafilaxia que puede ser mortal; sin embargo, la incidencia de esta complicación es mucho menos frecuente con el trigo que con otros alérgenos de los alimentos tales como cacahuete. Los síntomas de alergia desaparecen en la mayoría de los enfermos pediátricos cuando alcanzan la adolescencia.

Se desconocen las complicaciones a largo plazo o efectos en la mortalidad de las personas que padecen SGNC.

La DH no se asocia con riesgo de mortalidad. De hecho, existe evidencia de reducción de riesgo de mortalidad (principalmente riesgo cerebrovascular) en enfermos con DH que siguen una dieta sin gluten (7).

CONCLUSIONES

La enfermedad celiaca es un padecimiento frecuente, pero pobremente sospechado y por consecuencia no diagnosticado. El conocimiento de las múltiples formas de presentación clínica, así como de los métodos más útiles para el diagnóstico son indispensables para mejorar la frecuencia de diagnóstico clínico. El tratamiento requiere una adecuada instrucción sobre la dieta libre de gluten y seguimiento clínico de por vida.

La epidemiología y efectos a largo plazo de otras enfermedades relacionadas al consumo de trigo requieren un mayor estudio.

REFERENCIAS

1. Volta U, Bardella MT, Calabro A, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients with suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* 2014; 23: 12: 85.
2. Leonard M, Sapone A, Catassi C, et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* 2017; 318(7): 647.
3. Jansson-Knodeel C, Hujoel I, Rubio-Tapia A, et al. Not all that flattens villi is celiac disease: a review of enteropathies. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(4): 509.
4. Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut.* 2016; 65(12): 1930.
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(5): 656.
6. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis herpetiformis. *Nutrients* 2018; 10(5): 602.
7. Hervonen K, Alakoski A, Salmi TT, et al. Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients. *Br J Dermatol* 2012; 167(6): 1365.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE TRIGO: NO SÓLO ES LA ENFERMEDAD CELÍACA NI TAMPOCO SÓLO EL GLUTEN

Dra. Ana María Calderón de la Barca¹,
Dr. Rodrigo Sigala Robles¹, Dra. María Esther Mejía León²

¹Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

²Universidad Autónoma de Baja California

INTRODUCCIÓN

El trigo está ligado a la historia de la humanidad desde hace unos 10,000 años, cuando fue primero domesticado en Mesopotamia, en donde por la facilidad de su cultivo, aporte de energía y nutrimentos, dio origen a la civilización.

Del grano de trigo, 80-85% está conformado por almidones y otros hidratos de carbono, incluyendo fibra, y también por 12-14% de proteínas. La mayoría de éstas (gluten) se mezclan e interaccionan entre sí en el amasado, dando lugar a un material viscoelástico responsable de las características del pan. Aunque para la mayoría de la gente los diversos componentes del trigo son una fuente de nutrimentos, en algunas personas inducen diferentes patologías caracterizadas por cuadros clínicos intestinales o por manifestaciones extraintestinales.

Son enfermedades asociadas al trigo: la enfermedad celíaca, relacionada con la ingestión de gluten; la sensibilidad al gluten o trigo no celíaca, cuyo agente etiológico no se ha precisado bien; y las alergias al trigo debidas a diversas proteínas del gluten y ajenas a él. Además, hay enfermedades del intestino, como la intolerancia a hidratos de carbono de cadena corta fermentables y el síndrome de intestino irritable, exacerbadas por el trigo.

Estas patologías parecen haberse dado desde la antigüedad, como lo muestra el estudio paleontológico de una mujer de hace 2,000 años con sospecha de enfermedad celíaca (1). El aumento de su prevalencia en los últimos años se ha atribuido a la evolución del cultivo, los cambios en el procesamiento del pan y al consumo generalizado de trigo, especialmente como productos ultra-procesados, que dominan la dieta actual.

En este capítulo se describen las diversas enfermedades asociadas a las proteínas del gluten y a proteínas ajenas a éste, así como a hidratos de carbono simples y complejos del trigo. Asimismo, se comenta el papel de la dieta en el desarrollo de

estas enfermedades y la idoneidad de los tratamientos dietéticos en acuerdo con la etiología de cada padecimiento.

COMPONENTES DEL TRIGO

La mayor parte de las proteínas del trigo, que en total constituyen 12-14% del grano, se conjuntan en el gluten, formado por gliadinas y gluteninas. Las primeras solubles en alcohol y las segundas en ácido o álcali. Las gliadinas son las más estudiadas, tienen diferente masa molecular y una estructura primaria similar. Las α y β tienen un dominio N-terminal y uno central hidrofóbico rico en prolina, glutamina y fenilalanina y, al igual que las γ -gliadinas, tienen también una región que contiene cisteína. Las ω -gliadinas también son ricas en prolina y glutamina en una secuencia característica PQQPFQQ (2).

El trigo también contiene proteínas hidrosolubles ajenas al gluten. Tales son los inhibidores de α -amilasa y de tripsina (IAT), β -amilasas, peroxidasas, proteínas de transferencia de lípidos, serpinas y una lectina, la aglutinina del germen. Los IAT pertenecen a una familia de proteínas muy entrecruzadas por enlaces disulfuro, resistentes a la proteólisis, que se encuentran abundantemente en el trigo hexaploide moderno (3, 4). Por su parte, la lectina es una proteína con actividad biológica con entrecruzamientos de puentes disulfuro entre sus subunidades, lo que le confiere una estructura muy compacta y resistente (5).

Los hidratos de carbono totales del trigo, que suman hasta 85% del grano, son de tres tipos: hidratos de carbono simples, almidones y fibra. Aunque los almidones son los componentes mayoritarios del grano y son la fuente primaria de hidratos de carbono en la dieta y la fibra es también importante desde el punto de vista nutricional, dados los fines de este capítulo, no se describirán. Son los hidratos de carbono fermentables de cadena corta los que se asocian a enfermedades funcionales del intestino.

Los hidratos de carbono simples en la harina de trigo (mono-, di- y trisacáridos) se encuentran en concentraciones muy bajas: la glucosa, fructosa y maltosa en 0.05%, y la sacarosa y rafinosa 0.2-0.3%. En el salvado de trigo, las concentraciones de sacarosa llegan hasta 3%. También el almidón dañado da lugar a hidratos de carbono simples en un 5-8% de la harina. Otra fuente de éstos son los fructanos, oligosacáridos principalmente conformados por unidades de fructosa y algo de glucosa, del que la harina de trigo entero contiene 0.7-2.9% y hasta 4% el salvado (6).

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INGESTIÓN DE TRIGO

Las moléculas responsables de las enfermedades relacionadas con el consumo de trigo son diversas y se encuentran en diferentes compartimentos del grano (figura 1).

En general, en las mediadas por el sistema inmune están involucradas tanto diferentes proteínas del gluten insolubles en soluciones acuosas, como proteínas hidrosolubles ajenas al gluten.

Así mismo, los hidratos de carbono de cadena corta, en especial los fermentables, se han asociado a enteropatías y otras enfermedades. Es importante considerar que en algunas de estas enfermedades, no son los componentes del trigo los que las detonan, sino que las exacerban.

Enfermedad celíaca (EC)

Ésta es un padecimiento sistémico autoinmune detonado por la ingestión del gluten de trigo en individuos con predisposición genética (7). En la EC activa, hay atrofia de las vellosidades intestinales, con reducción de digestión y absorción de nutrimentos. Cuando se manifiesta en la niñez, es con síntomas típicos de diarrea y distensión abdominal, con retardo en el crecimiento. En los adultos, puede debutar con síntomas intestinales, aunque es común que se desarrolle con síntomas extraintestinales como anemia, pérdida de la densidad ósea o desequilibrio hormonal (8).

La EC se caracteriza por infiltración de linfocitos en el epitelio intestinal y respuesta inmune de células T contra epítopes del gluten. Además, hay presencia de anticuerpos contra transglutaminasa tisular, endomisio y/o péptidos de gliadinas desamidadas (9). Su prevalencia es de 1.4% en diversos lugares del mundo y en México de 0.6% (10, 11).

Desde hace 20 años se elucidó la patogénesis de la EC mediada por el gluten. Ahora se ha detectado que proteínas del trigo ajenas al gluten como los inhibidores IAT inducen respuesta inflamatoria en pacientes celíacos (3); mientras que las serpinas, purininas y ferinas inducen respuesta inmune humoral (12).

La patogénesis de la EC se explica en primera instancia porque la digestión gastrointestinal de las proteínas del gluten es limitada debido a su composición, dejando péptidos hasta de 33 residuos sin digerir. Si el epitelio intestinal está afectado, los péptidos de gliadinas pasan por la vía paracelular a la lámina propia, donde sus glutaminas son desamidadas por la transglutaminasa tisular. Tal es la secuencia PLQPEQFPF, que contiene QPEQPF, un epítope inmunodominante (13). Esto carga negativamente a los péptidos, haciéndolos más afines a las moléculas de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígeno. Así, una vez que los procesan, los presentan a las células TCD4+, activándolas y desencadenando la respuesta inmune característica (14, 15). Las células T, a la vez, activan células B contra los péptidos desamidados, induciendo la producción de anticuerpos específicos (16).

La otra vía de ingreso de los péptidos de gliadinas a *lámina propia* es la transcelular. Los péptidos se enlazan a la IgA en el lumen intestinal, que a su vez está unida al receptor de transferrina en el enterocito, y así por transcitosis, ingresan a *lámina propia*. Esto mantiene la respuesta anti-gliadinas y agrava la inflamación intestinal en los pacientes con EC (13, 16).

Sensibilidad al trigo no celiaca

Esta entidad, es un síndrome caracterizado por síntomas intestinales y extraintestinales relacionado con la ingestión de gluten en individuos que no padecen EC ni alergia (17). Hay especialistas que consideran llamarla “sensibilidad no celiaca al gluten/trigo” (SNCG/T).

Poco después de aceptada la SNCG/T como una entidad patológica *per se*, se evaluaron pacientes con esta condición y no se encontró evidencia de que el gluten los afectara. Incluso, en estos casos, se demostró que sólo era una confusión con síntomas de la intolerancia a hidratos de carbono fermentables del trigo (18). Esto es cierto cuando la SNCG/T es auto-diagnosticada; los síntomas medidos como gastrointestinales, después de ingerir fructanos, son una realidad (19). Sin embargo, no se puede explicar la SNCG/T real como inducida por hidratos de carbono fermentables, ya que conlleva respuesta inmune innata. La SNCG/T pudiera más bien caracterizarse por un aumento de inflamación intestinal crónica preexistente o de una enfermedad inflamatoria extraintestinal (3).

Hay diversos componentes del trigo potencialmente riesgosos en los casos de SNCG/T como las proteínas del gluten, los lipopolisacáridos, los inhibidores IAT, la lectina del germen y los hidratos de carbono de cadena corta fermentables. Las mismas α -gliadinas que inducen respuesta innata en EC podrían estar involucradas en ese tipo de respuesta demostrada en SNCG/T (4). Los inhibidores IAT exacerban la activación de la respuesta inmune innata en células mieloides intestinales, vía estimulación del receptor TLR4 (20). La lectina del germen de trigo se asoció a una hipótesis de la etiología de EC que posteriormente fue rechazada; sin embargo, es un hecho que induce liberación de citocinas proinflamatorias y afecta la integridad del epitelio intestinal (4).

Una hipótesis reciente de patogénesis de SNCG/T es que puede ser una alergia al trigo no mediada por IgE. Ésta se basa en aspectos clínicos, como historial infantil de alergia alimentaria o coexistencia de enfermedades atópicas, anticuerpos anti-gliadinas, activación *in vitro* de basófilos por antígenos de la dieta y presencia de eosinófilos en biopsias de mucosa intestinal (4).

Un grupo de expertos unificó el diagnóstico de la SNCG/T en los Criterios de Salerno. La idea principal es que el procedimiento debe evaluar la respuesta clínica a la

dieta sin gluten y medir el efecto de un reto con gluten, después de un periodo de restricción. En una escala de síntomas gastrointestinales, el paciente identifica uno a tres síntomas principales en una escala 1-10. El reto con gluten (8 g/día) es doble ciego controlado por placebo e incluye una semana de reto con gluten seguida por otra de “lavado” de una estricta dieta sin gluten y posteriormente se regresa a una semana de reto. Un diagnóstico positivo se distingue de uno negativo si hay al menos 30% de variación en uno a tres síntomas principales entre el reto de gluten y el periodo de “lavado” (17).

El hecho más importante es que la eliminación del trigo de la dieta desaparece los síntomas de SNCG/T (21). Su prevalencia se estima con un intervalo amplio debido a la falta de un biomarcador para su diagnóstico, en 0.6-10.6% en adultos (4); en el caso de los niños, sólo un estudio (22) da indicios de que la SNCG/T se presenta en 1% de esta población. Están, además, hasta un 13% de personas en países occidentales, que por autodiagnóstico excluye el trigo de su dieta (4).

Alergia al trigo

Esta patología, es una respuesta inmune adversa que se da en forma reproducible, mediada por mecanismos ligados o no a IgE. Una respuesta humoral IgE al trigo sólo demuestra sensibilización, por lo que para diagnosticar la alergia al trigo se deben reproducir signos y síntomas en forma inmediata a la exposición.

Los síntomas de la respuesta clásica al trigo mediada por IgE varían desde una incomodidad gastrointestinal ligera, hasta anafilaxis que pone en riesgo la vida (23, 24). Entre otras, están la anafilaxis dependiente de trigo inducida por ejercicio, el asma del panadero, la rinitis y la urticaria por contacto (25). El diagnóstico se realiza mediante historial de respuesta inmediata a la ingestión de trigo y positividad de IgE contra sus proteínas.

Las proteínas involucradas en la alergia al trigo mediada por IgE pueden ser las del gluten, con la ω -gliadina como buen biomarcador, especialmente en la anafilaxis inducida por ejercicio dependiente de trigo, así como en la alergia al trigo infantil tipo 1 (26). También los inhibidores IAT son alérgenos importantes en el asma del panadero, otro tipo de alergia mediada por IgE (23).

En pediatría, las alergias a alimentos no mediadas por IgE se manifiestan como enterocolitis, proctocolitis y enteropatías; en los tres casos inducidas por proteínas de leche, soya o trigo (24). El diagnóstico se realiza por dieta de eliminación y reto.

Intolerancia a FODMAP

Los FODMAP son oligosacáridos de cadena corta tales como los fructanos y galacto-oligosacáridos, estaquiosa y rafinosa, disacáridos como lactosa, monosacáridos como fructosa y polioles como sorbitol y manitol. En su mayoría, son parcial o totalmente resistentes a la digestión o de muy lenta absorción en el intestino delgado, por lo que fermentan en el colon (27). En algunas personas, la distensión abdominal inducida por los FODMAP produce síntomas como incomodidad, distensión abdominal y diarrea debido a la presión osmótica o a que padecen hipersensibilidad visceral (28).

En el trigo hay fructanos en concentraciones de más de 1% en la harina refinada y alrededor de 4% en el salvado. Se degradan en gran parte durante la fermentación con levaduras, aunque en el procesamiento actual del pan, la fermentación es corta y la degradación de los fructanos es menor. Así, los panes de trigo integral tienen 0.7-1.6 g de FODMAP por porción, seguidos por el pan blanco, que contienen 0.5-1 g/porción y por los panes sin gluten, hasta menos de 0.3 g/porción (29). En el siguiente apartado se comenta la interacción entre fructanos, un tipo de FODMAP provenientes de trigo, y el síndrome de intestino irritable.

Síndrome de intestino irritable

En el síndrome de intestino irritable (SII), los síntomas pueden exacerbarse al ingerir alimentos, particularmente, los elaborados con trigo. Su evidencia proviene de la administración de antígenos del trigo en la mucosa duodenal por vía endoscópica, lo que alteró a su integridad, porque se induce porosidad epitelial y se amplía la distancia entre vellosidades. Esto se detectó primero por medio de endomicroscopía láser. Si se une esa información a la de las anomalías histopatológicas, se tiene la base de la existencia de SNCG/T, al menos en una parte de los pacientes con SII (29).

Entre los componentes del trigo que pudieran inducir los efectos descritos están los péptidos de la proteína del gluten, así como dos proteínas ajenas al gluten, la lectina del germen y los inhibidores IAT, que exacerban las vías de la inmunidad innata (4). En especial, los fructanos que se encuentran en alimentos con trigo y otras fuentes, inducen los síntomas del SII (28).

Los fructanos influyen en la homeostasis del tracto gastrointestinal modulando la composición de la microbiota y la síntesis de ácidos grasos de cadena corta. Los síntomas como inflamación y dolor abdominal, hábitos intestinales alterados, pueden deberse a la fermentación bacteriana y producción de gas en el lumen intestinal. Como resultado, se da la distensión que activa mecanorreceptores entéricos, generando los síntomas de SII. Sin embargo, es imposible que induzcan síntomas extra-

intestinales como los neurológicos o la fibromialgia, comunes en SNCG/T, como las que suscitan las proteínas del trigo.

Independientemente del agente agresor, es un hecho que la dieta baja en FODMAP disminuye en gran medida los síntomas de un subconjunto de pacientes con SII que pudieran diagnosticarse con SNCG/T (29). De hecho, la mayoría de los pacientes con SNCG/T sufren también SII (4).

¿HASTA DÓNDE ES LA DIETA ACTUAL EL PROBLEMA?

La enfermedad celíaca y la alergia al trigo son las más conocidas y mejor tipificadas de las enfermedades asociadas al trigo, por lo que hay claridad en cuanto a los factores que las desencadenan, que son tanto genéticos como ambientales. Entre los últimos, es la ingestión de trigo la más importante. El resto de las enfermedades, aparentemente, no son detonadas por el trigo, pero las exacerba. Por tanto, sean de uno u otro tipo los padecimientos que nos ocupan, el trigo en la dieta es el problema.

Como se comentó antes, el cultivo y consumo de trigo lleva ya unos 10,000 años. La razón por la que actualmente cause más problemas de salud tiene varias explicaciones. La primera es la occidentalización de la dieta a base de este cereal, a tal grado que se consumen en promedio en el mundo más de 65 kg anuales per capita. Hace pocos años, el trigo no era de alto consumo en muchas poblaciones, por ejemplo, en la mexicana (8). Otra razón es que los trigos ancestrales, como *Triticum monococum*, no expresan el gen que codifica para el fragmento inmunodominante de las gliadinas. De hecho, tienen menos variaciones de secuencias capaces de producir efectos adversos (30). Además, los trigos modernos hexaploides, contienen inhibidores IAT, que pueden activar la respuesta inmune innata, en concentraciones 30 y 70% más altas que los trigos tetraploides (Emmer y Kamut) y el espelta, respectivamente, menos evolucionados (3). Asimismo, las fermentaciones extensas de la masa, usadas hace años, hidrolizaban con más eficiencia las proteínas reduciendo su inmunorreactividad, que las actuales de sólo minutos (31). Así, la exposición a las secuencias proteínicas que afectan a algunas personas es mayor ahora que en el pasado.

No sólo la exposición al trigo directamente, sino otros aspectos de la dieta actual en general, pueden influir en el desarrollo de las enfermedades asociadas al trigo, debido a sus efectos directos o indirectos sobre la inflamación e integridad del epitelio intestinal.

Alimentos ultra-procesados y sus aditivos

Desde la Revolución Industrial, los alimentos están cada vez más procesados, de forma tal que los ultra-procesados dominan la dieta (32). Estos productos están for-

mulados con compuestos provenientes de alimentos frescos o con mínimo procesamiento, a los que se añaden diversos aditivos no sólo para su correcta conservación, sino además para aportarles las propiedades sensoriales y tecnológicas deseables. Los aditivos en los alimentos ultra-procesados se han asociado con efectos adversos en el tracto gastrointestinal. Aunque algunos tienen siglos de uso, su consumo se ha magnificado con la producción masiva en los años recientes. Entre los efectos por la ingestión de aditivos enzimáticos, emulsionantes e hidrocoloides, pueden estar la modificación de la composición de la microbiota intestinal, inducción de citocinas proinflamatorias y aumento de la permeabilidad intestinal (33).

Entre los aditivos cuyo efecto ha sido mejor estudiado, están la carboximetilcelulosa y el polisorbato 80, emulsionantes que afectan la mucina del epitelio intestinal y dejan descubiertos a los enterocitos. Esto activa la respuesta inmune y exacerba la inflamación, permitiendo la entrada de antígenos a *lámina propia* (34). Asimismo, a diversos productos se añade transglutaminasa microbiana para aportar propiedades tecnológicas. Debido a su actividad similar a la de la transglutaminasa tisular, que es clave en la patogénesis de EC, podría estar involucrada en el desarrollo de esta enfermedad al estimular células T por medio de las secuencias peptídicas modificadas (31).

Este aspecto de los aditivos puede ser especialmente importante en la alimentación infantil. Las fórmulas lácteas infantiles y los cereales que se agregan a los biberones son alimentos ultra-procesados y contienen aditivos. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2012), aunque casi 94% de los niños recién nacidos son amamantados, sólo 25% continúa siéndolo predominantemente hasta los 5 meses de edad. Si los niños tienen predisposición genética a enfermedades asociadas al trigo y otras, el factor ambiental alimentación los hace aún más susceptibles.

Composición de la dieta occidentalizada

Además de los aditivos, los productos industrializados, en especial los ultra-procesados que ahora dominan la dieta, suelen aportar un balance inadecuado de nutrientes; aún más, se consumen en grandes cantidades. En un estudio en mujeres mexicanas, se encontraron dos patrones dietéticos: a) uno con tortillas de maíz, carnes y leguminosas, y b) otro con botanas, arroz, pastas, panes, leche y galletas. Aparentemente, el "b" contenía más productos ultra-procesados, pero la ingestión de macronutrientes fue similar, excepto por grasa saturada y azúcar, que fueron mayores en las mujeres que consumían más del patrón "b", que en las de menor ingestión de la misma dieta "b" (35).

El perfil de macronutrientes de patrones dietéticos caracterizados por carnes rojas, alimentos fritos y baja ingestión de granos, puede influenciar la expresión y secre-

ción de citocinas proinflamatorias, lo que se ha asociado con la manifestación de enfermedades crónicas no transmisibles (36). Así también, se asocia con inflamación de la mucosa intestinal. Esto puede deberse a su efecto sobre el perfil de la microbiota intestinal y su producción de ácidos grasos de cadena corta, como lo comprobó el trabajo de De Filippo et al. (37). La microbiota de los niños africanos con una dieta tradicional de cereales integrales, leguminosas y vegetales, cambió drásticamente cuando se les introdujo a una dieta occidentalizada, con alimentos de origen animal, ricos en grasas y con azúcares simples.

Intestino poroso, disbiosis e inflamación

Retomando los regímenes de lactancia y alimentación temprana, desde el punto de vista de su efecto sobre la composición de la microbiota intestinal, hay razones para asociarlos con las enfermedades que nos ocupan. La microbiota de los niños que no son amamantados presenta un desequilibrio (disbiosis) que aumenta el riesgo a desarrollar alergias. El aporte de fibra se ha asociado con la promoción de tolerancia oral desde hace años. Ahora se conoce que los niños que desarrollan alergia a alimentos, al año de edad, presentaban menor riqueza de microorganismos a los 3 meses de edad (38). Además, en un modelo murino, una dieta alta en grasa posterior al destete impactó negativamente la composición equilibrada de la microbiota (39).

El equilibrio de la microbiota intestinal es indispensable para mantener la salud, independientemente de la carga genética. Mientras la composición de la microbiota está en equilibrio, la mucosa intestinal mantiene íntegra la permeabilidad, permitiendo el ingreso de los nutrimentos una vez digeridos. Cuando sobreviene la disbiosis debido a dietas desequilibradas con algunos aditivos o la administración de fármacos, las células epiteliales quedan desprotegidas, se pueden afectar las uniones estrechas entre unas y otras y dar lugar al ingreso paracelular de antígenos potenciales, provenientes de los alimentos o de microorganismos. Esto induce inflamación y la translocación de antígenos induce respuesta inmune anómala (21). Si hay predisposición genética, se disparan enfermedades como la EC o las alergias. El círculo vicioso disbiosis-intestino poroso-inflamación es difícil de revertir, y la dieta es factor indispensable para hacerlo. En las enfermedades asociadas al trigo, como en EC, sensibilidad no celíaca o alergia al trigo, se requiere una estricta dieta que lo evite. En los casos de intolerancia a FODMAP del trigo y/o intestino irritable, es además necesario evitar otros alimentos.

TRATAMIENTO NUTRICIO DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL TRIGO

El único tratamiento efectivo conocido para los pacientes con EC es la dieta estricta sin gluten, que deberá seguirse de por vida. Este régimen consiste en eliminar por

completo de la dieta todos los alimentos que contengan trigo, cebada o centeno y sus variedades híbridas como triticale y productos derivados (8). Debido a la exclusión dietaria de estos cereales, la dieta libre de gluten puede beneficiar a pacientes con otras enfermedades asociadas al trigo al no contener trigo ni ninguno de sus componentes, y no necesariamente por su carencia de gluten (40).

La dieta sin gluten/trigo

La dieta sin gluten se ha convertido en la más popular de la historia moderna; hasta 25% de la población la sigue, mientras que menos de 12.5% tiene diagnóstico de alguna enfermedad asociada al trigo (41). Esto se debe en gran medida a factores como el autodiagnóstico y la creencia errónea de que es más saludable o nutricionalmente adecuada. Sin embargo, la dieta sin gluten no se recomienda para la población general y no hay evidencia de sus beneficios en personas sin sintomatología relacionada con el trigo (42). Por lo contrario, se ha asociado a desbalance de nutrimentos, con alta proporción de grasas y azúcares simples y baja concentración de fibra y micronutrimentos (41).

En este sentido, la recomendación cuando se sospeche de alguno de estos trastornos asociados a la ingestión de trigo debe ser, primero, acudir al médico para realizar un diagnóstico certero y, de esta forma, un especialista en nutrición pueda designar el tipo y duración de la dieta e implementarla, enseñando estrategias al paciente para favorecer su cumplimiento. Más importante aún, debe garantizar que no sólo se trate de una dieta sin gluten, sino de una dieta nutrimentalmente adecuada, es decir, que sea variada, completa, así como equilibrada en macro y micronutrimentos (43). De no hacerse así, esta dieta puede inducir un desequilibrio nutricional.

La paradoja de los alimentos industrializados sin gluten

El *Codex Alimentarius* y la Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994 (modificada en 2015), definen a los alimentos sin gluten como “alimentos para uso dietético especial, formulados, procesados o preparados para suplir las necesidades especiales de las personas intolerantes al gluten”. Además, indican que estos alimentos no deben contener más de 20 mg/kg de dicho compuesto y que los productos sin gluten que se empleen en sustitución de alimentos básicos importantes, como harina o pan, deben estar adicionados con la misma proporción de vitaminas y minerales que los originales en cuya sustitución se emplean.

El trigo y todos sus productos derivados son una fuente muy importante de energía, hidratos de carbono y proteínas, pero también de micronutrimentos como hierro, zinc, magnesio, calcio y vitaminas del complejo B. Durante el procesamiento del grano para formular la harina se pierden micronutrimentos; por esto, desde hace 20 años en nuestro país, por ley, las harinas a base de este cereal deben fortificarse.

Se ha comprobado que la mayoría de los productos sin gluten no están fortificados (44) y, por tanto, no cumplen con las regulaciones. Así, la calidad nutricional de la dieta libre de gluten es baja en micronutrientes, cuando se basa en productos procesados cuyos déficits más comunes son en calcio, hierro, cobre y zinc (46). Las consecuencias de la falta de fortificación de estos productos son anemia, relacionada a deficiencia de hierro y ácido fólico, así como alteraciones que afectan la salud ósea por falta de calcio y vitamina D, que pueden tener consecuencias graves, sobre todo en niños, al comprometer su crecimiento y desarrollo (44, 47).

En cuanto a macronutrientes, los alimentos procesados sin gluten contienen cantidades elevadas de lípidos, hidratos de carbono simples y sodio, con un aporte deficiente de proteínas y fibra (42). En Italia, por ejemplo, las galletas y botanas sin gluten contienen 20% más grasa, de la cual 7.5% es saturada, al compararse con productos similares con trigo (48). Asimismo, muchos productos tienen un alto contenido de azúcar, lo que eleva el índice glucémico (49). Es por esto que se ha llegado a considerar que la dieta sin gluten, cuando se basa en productos procesados, es un factor de riesgo para síndrome metabólico (50), dislipidemias, hiperglicemia y enfermedad coronaria. Antes que eso y especialmente cuando se alimenta niños con esta dieta, pueden desarrollarse complicaciones debido a deficiencia de macro y micronutrientes (51).

Además de las deficiencias en composición de nutrientes de los alimentos procesados etiquetados sin gluten, en algunos productos hay problemas también de contaminación con gluten. Diferentes estudios han confirmado que el etiquetado "libre de gluten" no representa una garantía para el consumidor. Así, en Italia (52) y Líbano (53), se realizaron dos estudios independientes, donde se analizaron 173 productos sin gluten en cada uno. En estos trabajos se detectó que 9% y 6% de los productos "sin gluten", respectivamente, estuvieron contaminados con más de 20 mg/kg de gluten. Esto incumple las directrices internacionales y viola las reglas de etiquetado al ofrecerse como "libres de gluten".

Otro de los problemas de la dieta sin gluten cuando se hace con base en productos industrializados, es que en ocasiones aquellos que naturalmente no debieran contener gluten y por tanto, no lo declaran en su etiqueta, sí lo contienen. En Estados Unidos, en una muestra de 186 productos cuyos ingredientes eran harinas de granos naturalmente libres de gluten, 36 de ellos contenía más de 20 mg/kg de gluten (54). Esto puede deberse a contaminación cruzada durante su procesamiento o al uso del gluten como aditivo, como sucede en algunas jaleas, mayonesas y margarinas, entre otros productos (43).

De esta manera, la paradoja en torno a los productos sin gluten es que, mientras que la mercadotecnia los relaciona con un estilo de vida saludable y los recomienda incluso para población infantil, las evidencias comprueban que distan mucho de este

concepto publicitario. Más aún, se pueden asociar al desarrollo de complicaciones. Esto, tanto en pacientes con EC, quienes por su padecimiento ya sufren de un proceso de malabsorción intestinal, así como en pacientes con otros trastornos asociados al trigo y personas sanas. Es especialmente riesgoso imponer una dieta sin gluten a niños que no tienen diagnóstico de enfermedad asociada al trigo y más aún descuidar el equilibrio de macro y micronutrientes usando principalmente alimentos ultra-procesados (40).

La dieta sin gluten para otras enfermedades que exacerba el trigo

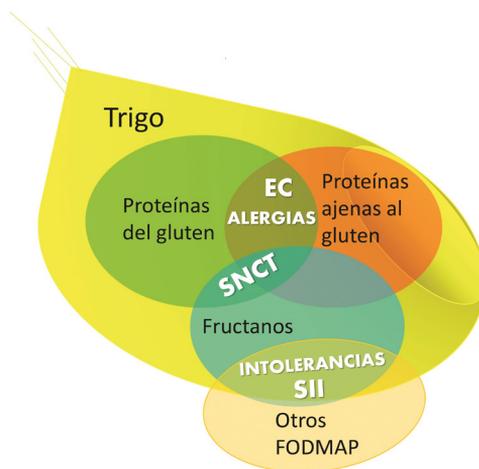
En el SII y la SNCG/T, la dieta sin gluten produce mejoría clínica gastrointestinal reduciendo el dolor abdominal, diarrea y constipación. Sin embargo, otros síntomas como el reflujo e indigestión remiten en mayor proporción al seguir una dieta restrictiva en FODMAP (55, 56). Esto porque, por ejemplo, si la intolerancia es a fructanos, además del trigo, la cebolla y el ajo los contienen en buena proporción.

Otro componente de este problema son los ya mencionados aditivos en los alimentos ultra-procesados. Algunos de ellos afectan especialmente a quienes padecen enfermedades funcionales del intestino, lo que se debe a que exacerban la inflamación y la ruptura del epitelio intestinal (34).

Así, los FODMAP y los aditivos alimentarios son las principales limitantes para tratar otras patologías diferentes a la EC, con una dieta sin gluten. En muchos casos, no se logra una remisión completa de los síntomas mientras el paciente continúa consumiendo alimentos ricos en FODMAP o productos industrializados que no contienen naturalmente gluten. En muchos casos, se añade gluten para aportar propiedades tecnológicas.

Para concluir, queda claro que no sólo es la EC la enfermedad relacionada con el gluten, y no sólo es el gluten el “culpable” de la sintomatología en la EC y otras alteraciones antes comentadas. Hay una amplia gama de enfermedades con sintomatología gastrointestinal similar y con detonantes relacionados o no con el gluten y con otros componentes del trigo (figura 1). Hay que tomar las precauciones indispensables y buscar el apoyo de los especialistas, para lograr una buena nutrición con o sin gluten.

Figura 1



Componentes del trigo involucrados en EC (Enfermedad celíaca), SNCT (Sensibilidad no celíaca al trigo), alergias al trigo, SII (Síndrome de intestino irritable) e intolerancias a FODMAP.

REFERENCIAS

1. Scorrano G, Brilli M, Martínez-Labarga C, Giustini F, Pacciani E, Chilleri F et al. Palaeodiet reconstruction in a woman with probable celiac disease: A stable isotope analysis of bone remains from the archaeological site of Cosa (Italy). *Am J Phys Anthropol.* 2014;154(3):349-356.
2. Lammers KM, Herrera MG, Dodero VI. Translational Chemistry Meets Gluten-Related Disorders. *ChemistryOpen.* 2018;7(3):217-232.
3. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1100-1113.
4. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): An update. *Nutrients.* 2017;9(11):1268.
5. Puzstai A. Plant lectins. Cambridge University Press, 1991: 11-13.
6. Struyf N, Laurent J, Lefevre B, Verspreet J, Verstrepen KJ, Courtin CM. Establishing the relative importance of damaged starch and fructan as sources of fermentable sugars in wheat flour and whole meal bread dough fermentations. *Food Chem.* 2017;218:89-98.
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.

8. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves Tavares GR, Calderón de la Barca AM, Carmona Sánchez R, Cerda Contreras E et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex.* (En prensa).
9. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210–1228.
10. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037.
11. Remes-Troche JM, Nuñez-Alvarez C, Uscanga-Domínguez LF. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(2):283-284.
12. Huebener S, Tanaka CK, Uhde M, Zone JJ, Vensel WH, Kasarda DD et al. Specific nongluten proteins of wheat are novel target antigens in celiac disease humoral response. *J Proteome Res.* 2014;14(1):503-511.
13. Snir O, Chen X, Gidoni M, du Pré MF, Zhao Y, Steinsbø Ø et al. Stereotyped antibody responses target posttranslationally modified gluten in celiac disease. *JCI Insight.* 2017;2(17):e93961.
14. Kupfer SS, Jabri B. Celiac disease pathophysiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):639-660.
15. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA.* 2017;318(7):647-656.
16. Mamone G, Iacomino G. Comparison of the in vitro toxicity of ancient *Triticum monococcum* varieties ID331 and Monlis, *Int J Food Sci Nutr.* 2018;1-9. doi:10.1080/09637486.2018.1444019.
17. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(2):16-26.
18. Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: Piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J,* 2015;3(2):160-165.
19. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2018;154(3):529-539.
20. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012;209(13):2395-2408.
21. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut.* 2016;65(12):1930-1937.
22. Francavilla R, Cristofori F, Verzillo L, Gentile A, Castellaneta S, Polloni C et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial for the Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Children. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):421-430.

23. Kulmala P, Pelkonen AS, Kuitunen M, Paasilta M, Remes S, Schultz R et al. Wheat oral immunotherapy was moderately successful but was associated with very frequent adverse events in children aged 6-18 years. *Acta Pædiatr.* 2018;107(5):861-870.
24. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):3-25.
25. De Punder K, Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients.* 2013;5(3):771-787.
26. Raulf M, Quirce S, Vandenplas O. Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(1):6.
27. Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(Suppl. 1):5-7.
28. De Giorgio R, Vota U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: Facts or fiction? *Gut.* 2016;65(1):169-178.
29. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;147(5):1012-1020.
30. Gianfrani C, Camarca A, Mazzarella G, Di Stasio L, Giardullo N, Ferranti P et al. Extensive in vitro gastrointestinal digestion markedly reduces the immune-toxicity of *Triticum monococcum* wheat: Implication for celiac disease. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(9):1844-1854.
31. Cabrera-Chávez F, Calderón de la Barca AM. Trends in wheat technology and modification of gluten proteins for dietary treatment of coeliac disease patients. *J Cereal Sci.* 2010;52:337-341.
32. Fardet A. Wheat-based foods and non celiac gluten/wheat sensitivity: Is drastic processing the main key issue? *Med Hypotheses.* 2015;85(6):934-939.
33. Aguayo-Patrón y Calderón de la Barca. Old fashioned vs. ultra-processed-based current diets: Possible implication in the increased susceptibility to type 1 diabetes and celiac disease in childhood. *Foods.* 2017;6(11):100.
34. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut.* 2017;66(8):1414-1427.
35. Hernández-Ruiz Z, Rodríguez-Ramírez S, Hernández-Cordero S, Monterrubio-Flores E. Patrones dietéticos y síndrome metabólico en mujeres con exceso de peso de 18 a 45 años de edad. *Salud Pública Mex* 2018;60(2):158-165.
36. Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Miranda Hermsdorff HH, Rosa CO, Franceschin SD. Dietary pattern and macronutrients profile on the variation of inflammatory biomarkers: Scientific update. *Cardiol Res Tract.* 2018:4762575.

37. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E et al. Diet, environments, and gut microbiota. A preliminary investigation in children living in rural and urban Burkina Faso and Italy. *Front Microbiol.* 2017;8:1979.
38. Marrs T, Sim K. Demystifying dysbiosis: Can the gut microbiome promote oral tolerance over IgE-mediated food allergy? *Curr Pediatr Rev.* 2018. doi:10.2174/1573396314666180507120424
39. Villamil SI, Huerlimann R, Morianos C, Sarnyai Z, Maes GE. Adverse effect of early-life high-fat/high-carbohydrate (“Western”) diet on bacterial community in the distal bowel of mice. *Nutr Res.* 2018;50:25-36.
40. Calderón de la Barca AM, Mejía-León ME. Are Gluten-Free Foods Just for Patients with a Gluten-Related Disease? In: Rodrigo L, editor. *Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity.* Intech Open; 2017: 59-72. doi: 10.5772/67523.
41. Newberry C, McKnight L, Sarav M, Pickett-Blakely O. Going gluten free: The history and nutritional implications of today’s most popular diet. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(11):54.
42. Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. *Nutrients.* 2017;9(8):846.
43. Bascuñan K, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):449-459.
44. Larretxi I, Simon E, Benjumea L, Miranda J, Bustamante MA, Lasa A et al. Gluten-free-rendered products contribute to imbalanced diets in children and adolescents with celiac disease. *Eur J of Nutr.* 2018. doi:10.1007/s00394-018-1685-2.
45. Rabinowitz LG, Zylberberg HM, Levinovitz A, Stockwell MS, Green PH, Lebowhl B. Skepticism Regarding Vaccine and Gluten-Free Food Safety Among Patients with Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1158-1164.
46. Rybicka I, Gliszczyńska-Świgło A. Minerals in grain gluten-free products. The content of calcium, potassium, magnesium, sodium, copper, iron, manganese, and zinc. *J Food Compos Anal.* 2017;59:61-7.
47. El-Shaheed AA, El-Arab AE, Abou-Zekri M, El Wakeel MA, El-Kassas GM, Moshen NA et al. A novel gluten-free meal as a nutritional therapy for Iron deficiency anemia in children with celiac disease. *Bioscience Res.* 2018;15(1):2017-214.
48. Mazzeo T, Cauzzi S, Brighenti F, Pellegrini N. The development of a composition database of gluten-free products. *Public Health Nutr.* 2014;18(8):1353-1357.
49. Conte P, Fadda C, Piga A, Collar C. Techno-functional and nutritional performance of commercial breads available in Europe. *Food Sci Technol Int.* 2016;22(7):621-633.
50. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):352-359.
51. Niland B, Cash BD. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterol & Hepatol.* 2018;14(2):82-91.

52. Verma AK, Gatti S, Galeazzi T, Monachesi C, Padella L, Baldo GD et al. Gluten contamination in naturally or labeled gluten-free products marketed in Italy. *Nutrients*. 2017;9(2):1-10.
53. Hassan H, Elaridi J, Bassil M. Evaluation of gluten in gluten-free-labeled foods and assessment of exposure level to gluten among celiac patients in Lebanon. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(7):881-886.
54. Sharma GM, Pereira M, Williams KM. Gluten detection in foods available in the United States - A market Survey. *Food Chem*. 2015;169:120-126.
55. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, Schwappacher R, Wirtz S, Agaimy A et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr*. 2018. doi. 10.1016/j.clnu.2018.03.017
56. Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: The evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:131-142.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE GLUTEN. NO ES SÓLO LA ENFERMEDAD CELIACA. NO ES SÓLO EL GLUTEN

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.

Investigadora en Ciencias Médica B

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

La enfermedad celiaca (EC) y la sensibilidad al gluten/trigo no celiaca (SGNC) son dos condiciones clínicas con diferente patofisiología pero tratamiento similar: exclusión de gluten de la dieta (1). En la EC la ingestión de gluten, una serie de proteínas presentes en trigo, cebada, centeno, causa respuestas inmunes innatas y adaptativas que aumentan la permeabilidad intestinal, inflamación, hiperplasia de criptas y atrofia de las vellosidades (2). En la EC la dieta libre de gluten por el resto de la vida intenta revertir el proceso patogénico, lo que lograría una regresión prácticamente completa de las manifestaciones clínicas. La SGNC, en cambio, se diagnostica en individuos que no tienen EC o alergia al trigo. Ciertamente se ha descrito un papel importante del sistema inmune innato intestinal en la patogénesis de la SGNC; sin embargo, no se han descrito respuestas inmunes adaptativas. En esta alteración, los síntomas intestinales y/o extraintestinales relacionados con la ingestión de gluten pueden mejorar con la reducción y eliminación del gluten de la dieta.

El tratamiento dietético consiste en la eliminación de cualquier derivado de trigo y sus variedades (triticale, espelta, kamut, escanda), cebada y centeno; su sustitución por maíz, arroz, papa, quinoa, amaranto, sorgo, mijo, teff, alforfón o trigo sarraceno; el evitar consumir alimentos procesados pero, si se consumen, evadir los productos cuya formulación incluya los cereales que contienen gluten o bien ingredientes coadyuvantes que mejoran las características del alimento pero que lo pueden contener según sea su origen (extracción, hidrólisis, fermentación, etc...). En el caso del almidón, por ejemplo, puede provenir de diversas fuentes: de trigo, maíz y papa, generalmente. En el caso de consumir alimentos industrializados se recomienda tomar en cuenta los ingredientes que se derivan de trigo, cebada y centeno (aun cuando no sean ingredientes base o principales sino aditivos) y, desde luego, leer etiquetas. La información contenida en la etiqueta de un producto alimenticio incluye no sólo la lista de ingredientes sino también la certificación de que ese producto no contiene gluten. La información debe ser veraz, suficiente (completa), comprensible (clara) e inequívoca (que no induzca a error). La información del etiquetado de los productos sin gluten ayuda a:

- Mejorar función intestinal.
- Disminuir síntomas.
- Aumentar la calidad de vida.

Para etiquetar estos productos:

- Los caracteres deben ser claros, visibles, indelebles y fáciles de leer.
- Debe designarse una denominación del producto.
- Debe colocarse una leyenda “sin gluten”.

En términos generales la legislación que establece el etiquetado correcto de productos sin gluten son:

- La Norma Internacional (Codex alimentarius CODEX STAN 118)(3).
- El Reglamento CE 41/2009 de la Unión Europea (4).
- La Unión Europea/España (“sin TACC o Trigo, Avena, Cebada y Centeno).

Y las marcas de garantía y de asociaciones para celíacos que corresponden a concentraciones de gluten inferiores a las de la normativa y con más controles son las de:

- AOECS (Asociación de Celíacos Europeos).
- FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España).

Los aditivos alimentarios que pueden contener gluten debido a su proceso de obtención (su fuente primaria, incluso) son:

- Almidón.
- Arroz inflado (por el jarabe de malta).
- Germen de trigo.
- Jarabe de glucosa (por hidrólisis ácida o ácido-enzimática).
- Malta (o extracto de malta).
- Maltodextrinas (por hidrólisis parcial de almidones, en ocasiones de trigo).
- Maltosa (por hidrólisis ácida o ácidoenzimática de almidones, en ocasiones de trigo).
- Sémola (a veces, de trigo, cebada, centeno o triticale).

NO ES SÓLO ENFERMEDAD CELIACA

El consumo de alimentos puede precipitar o exacerbar los síntomas del síndrome de intestino irritable, una de las enfermedades funcionales intestinales más frecuentes, a saber dolor abdominal y sensación de inflamación a través de mecanismos entre los que se incluyen la activación inmune y de los mastocitos, la estimulación de mecanorreceptores y la activación quimiosensorial (5). Entre los componentes de alimentos

disparadores de esta sintomatología se menciona el gluten. El gluten está también relacionado con el cuadro de alergia al trigo (6).

NO ES SÓLO GLUTEN

Aun cuando durante décadas se haya pensado en el gluten como uno de los más relevantes disparadores del síndrome de intestino irritable, están involucradas en la sintomatología otras proteínas del trigo (inhibidores de amilasa/tripsina o ATI) y fructanos (un tipo de FODMAPs). Los ATI son potentes activadores de la respuesta inmune innata que disparan la liberación de citocinas proinflamatorias en monocitos, macrófagos y células dendríticas (7). En el caso de la sensibilidad al gluten no celiaca, se ha observado que sobre todos los fructanos –y no el gluten- son los disparadores de la sintomatología (8). El inicio o empeoramiento de los síntomas pueden ocurrir rápidamente 15 minutos después de la ingestión de gluten en el 28 % de los pacientes con síndrome de intestino irritable; y en el 93% de los pacientes después de tres horas de ingestión de estos alimentos (9).

ASOCIACIÓN DEL GLUTEN CON OTRAS ENFERMEDADES

Algunas enfermedades autoinmunes y de otro tipo mejoran con la dieta sin gluten. Tal es el caso del vitiligo (10), dermatitis herpetiforme (11) y ataxia por gluten, que no sólo mejora con la dieta sin gluten, sino previene su progresión (12). No existe, sin embargo, suficiente evidencia que apoye que la exclusión del gluten de la dieta de pacientes con espectro autista mejore sus síntomas (13, 14).

REFERENCIAS

1. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* 2017; 318: 647-656.
2. Bathrellou E, Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Celiac disease and non-celiac gluten or wheat sensitivity and health in later life: a review. *Maturitas* 2018; 112: 29-33.
3. Codex Alimentarius. Norma relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten. CODEX STAN 118-1979. FAO/OMS.
4. Reglamento (CE) No. 41/2009 de la Comisión de 20 de enero de 2009. Diario Oficial de la Unión Europea.
5. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016; 65: 169-178.
6. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero A Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88: 417-423.
7. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis JGLD* 2013; 22: 435-40.

8. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, Veierod MB, Henriksen C, Lundin KEA. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018; 154: 529-530.
9. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G775-85.
10. Shahmoradi Z, Najafian J, Naeini FF, Fahimipour F. Vitiligo and autoantibodies of celiac disease. *Int J Prev Med* 2013; 4: 200-203.
11. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, Uyeda H, Ruaro RT, Empinotti JC. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 865-877.
12. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum* 2008; 7: 494-8.
13. Piwowarczyk A, Horvath A, Lukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr* 2018; 57: 433-440.
14. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther* 2013; 35: 578-583.

TERAPIA NUTRICIONAL EN LA FALLA HEPÁTICA AGUDA

Dr. José Antonio Leyva Islas¹, Dra. Elisa Villasana Eguiluz²

¹Jefe del Servicio de Apoyo Nutricio

²Médico voluntario

^{1,2}Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE

La enfermedad hepática puede ser aguda o crónica. Dada la gran capacidad funcional y regenerativa que el hígado posee, se considera que debe haber un daño del 75% del parénquima antes de que la sintomatología finalmente aparezca.

El índice de mortalidad en pacientes con hepatopatía admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos oscila entre 34 y 69% en función del motivo de admisión, la presencia de falla orgánica y la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. En términos generales el paciente crítico con enfermedad hepática aguda puede colocarse en una de tres categorías: insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática crónica agudizada (acute-on-chronic liver failure) y cirrosis hepática descompensada.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Es una entidad clínica poco frecuente pero dramática que se caracteriza por la destrucción de una proporción elevada de hepatocitos que resulta en un deterioro de la función sintética del hígado en un paciente sin enfermedad hepática preexistente. Sus manifestaciones incluyen ictericia, coagulopatía (INR ≥ 1.5), encefalopatía hepática e hipoalbuminemia. La insuficiencia hepática aguda también hace referencia a la falla hepática fulminante, necrosis hepática aguda, necrosis hepática fulminante y hepatitis fulminante.

Es importante diferenciar esta entidad del deterioro progresivo de la enfermedad hepática crónica cuya diferencia radica en el marco temporal en el que se desarrolla (menos de 26 semanas) y el carácter potencialmente reversible de esta última. La instalación de la sintomatología en un lapso menor a 7 días se define como un proceso hiperagudo, agudo cuando es de 7 a 21 días o subagudo cuando el periodo de instalación de la sintomatología de insuficiencia hepática es de 21 días a 26 semanas. Esta clasificación está asociada al pronóstico y sobre todo es un reflejo de la causa subyacente de la enfermedad hepática (1).

La patogénesis específica de la insuficiencia hepática aguda puede depender del factor desencadenante; sin embargo, independientemente de la causa, siempre culminan en

daño celular y/o muerte celular por necrosis o apoptosis. Las células hepáticas muertas liberan enzimas citosólicas (deshidrogenasa láctica, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) y ferritina. El glutatión celular disminuye especialmente en la insuficiencia hepática aguda por acetaminofén. Todo lo anterior aumenta la susceptibilidad celular al estrés oxidativo y las incapacita en términos de conjugación y aclaramiento de sustancias.

Las causas más frecuentes de insuficiencia hepática aguda se enlistan en la tabla 1.

Tabla 1. Etiología, prevalencia y evaluación de falla hepática aguda

Etiología	Prevalencia (%)	Evaluación
Acetaminofén	46.2	Historia clínica; concentraciones de acetaminofén
Otros fármacos	11.4	Historia clínica; diagnóstico de exclusión
Idiopática	13.7	Diagnóstico de exclusión
Virus de hepatitis B	7.5	Anti-HBc total y anti-HBc IgM, HBsAg, DNA VHB, anti VHD
Enfermedad autoinmune	5.7	ANA, ASM, anti-LKM,Ig
Hepatitis isquémica	4.3	Ecocardiograma, péptido natriurético cerebral
Virus de hepatitis A	2.7	Anti-VHA total y Anti-VHA IgM
Enfermedad de Wilson	1.5	Ceruloplasmina y cobre séricos, cobre urinario; anillo de Kayser Fleischer
Síndrome Budd-Chiari	0.9	Ultrasonido doppler hepático
Hígado graso agudo del embarazo/ Síndrome HELLP	0.82	Prueba de embarazo
Otros	4.8	Anti-virus de hepatitis C, DNA VHC, anti-CMV, DNA CMV, anti-VEB, DNA VEB, examen toxicológico

Modificado de Lee W, Etiologies of Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:142-52.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA (IHCA)

Es una entidad de importancia creciente de la que todavía existen lagunas en lo que respecta a su delimitación conceptual. Se ha propuesto una definición operativa IHCA en la que se establece como la aparición de deterioro agudo de la función hepática de instauración rápida (2 a 4 semanas) asociado a un acontecimiento precipitante con marcado deterioro del estado clínico del paciente (mismos criterios que insuficiencia hepática aguda) y que está acompañado de una elevación de la puntuación en los sistemas que evalúan la función multiorgánica SOFA/APACHE.

La IHCA debe ser distinguible por definición de la cirrosis descompensada al tratarse de un mecanismo fisiopatológico distinto. Su duración debe ser menor o igual a 12 semanas. Algunos ejemplos de IHCA en cirróticos son la enfermedad de Wilson y la hepatitis alcohólica, mientras que algunos ejemplos de IHCA en pacientes con enfermedad hepática crónica no cirrótica son reactivación de Hepatitis B crónica, hepatitis alcohólica y hepatitis viral o lesión inducida por fármacos en paciente con esteatosis hepática no alcohólica.

La historia natural de la IHCA puede culminar en la resolución espontánea de su proceso de descompensación con pobre capacidad para regresar a su función hepática previa, en insuficiencia hepática terminal que amerita trasplante hepático o, en un porcentaje importante, fallecimiento.

DESNUTRICIÓN COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO

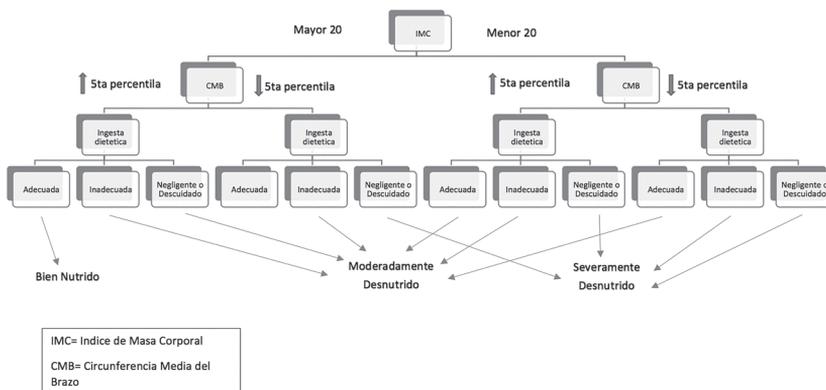
La desnutrición es por mucho considerada como uno de los principales factores pronósticos en enfermedad hepática. Algunas series han encontrado que hasta el 80% de los pacientes cirróticos presentan desnutrición (2). Lo sorprendente es que las estadísticas no se limitan a estadios avanzados, sino que hasta el 25% de pacientes clase Child-Pugh A la presentan (3). La patogénesis de la desnutrición en enfermedad hepática crónica es multifactorial:

- *Disminución de la ingestión:* suele suceder a la pérdida de apetito por la presencia de citocinas como el TNF- α , anorexia inducida por alcohol, saciedad temprana por vaciamiento gástrico retardado o volumen gástrico limitado por ascitis. Cabe mencionar que en muchas ocasiones a estos pacientes se prescriben erróneamente dietas restringidas en proteínas con el fin de prevenir encefalopatía hepática, lo que deteriora su estado nutricional.
- *Estado hipermetabólico:* el paciente cirrótico presenta un estado circulatorio hiperdinámico con volumen intravascular incrementado. Como consecuencia, existe mayor demanda de macro y micronutrientes. Se estima que el 34% de esta población se encuentra en un estado hipermetabólico (4).

- *Síntesis inadecuada y absorción deficiente de micro y macronutrientes:* la pérdida de masa muscular que caracteriza al hepático crónico es en gran medida consecuencia de la síntesis inadecuada de proteínas, así como reserva hepática disminuida. Si a esto se añade la enteropatía por hipertensión portal y/o colestasis con déficit de absorción de vitaminas liposolubles es claro que la nutrición efectiva del paciente hepatópata no es tarea fácil.

En enero de 2006 la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés) publicó guías para la nutrición del paciente hepatópata. Estas guías recomiendan el uso de la Evaluación Global Subjetiva (SGA) para identificar pacientes con alto riesgo de desnutrición. En un estudio por Gonsky et al se propone la Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment que combina la SGA con índice de masa corporal, pliegue tricipital, circunferencia media de brazo y una evaluación subjetiva que se ha relacionado significativamente con mortalidad, siguiendo el esquema de la figura 1.

Figura 1. Evaluación global subjetiva del Hospital Royal Free



Modificado de Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(4):257-33.

El apoyo nutricional en el paciente con enfermedad hepática es un reto. El hígado es un órgano clave en muchos procesos metabólicos y una reserva energética importante. La etiología y la duración en la enfermedad hepática son los dos factores más importantes a considerar en el manejo nutricional de estos pacientes. La evaluación del riesgo nutricional, el aporte de nutrientes en los estados compensado y descompensado de la falla hepática y el seguimiento y tratamiento de las complicaciones siguen siendo las piedras angulares de la terapia nutricional (5).

El hígado, dada su particular arquitectura e histología es importante en una serie de funciones críticas en el organismo. Los hepatocitos son responsables del metabolismo de los tres principales sustratos energéticos: hidratos de carbono, proteínas y lípidos, al mismo tiempo que de la producción de otros productos metabólicos como la urea a partir de amonio, citocinas y hormonas, entre muchas otras sustancias más.

Estas funciones se deben en gran medida a que el hígado recibe sangre rica en nutrientes provenientes del tubo digestivo, lo que facilita su participación en el metabolismo de los sustratos energéticos y la producción de bilis necesaria para la absorción intestinal de grasas.

La desnutrición y la encefalopatía hepática son dos de las complicaciones más frecuentes en la falla hepática tanto aguda como crónica y ambas tienen un efecto negativo en el desenlace clínico de los pacientes. La reserva de masa muscular juega un papel muy importante en la remoción del amonio circulante y en el estado de nutrición. La pérdida de la masa muscular puede aumentar la sintomatología neuropsiquiátrica de la encefalopatía hepática (6). Por otra parte, el mejoramiento del estado nutricional alterando la disponibilidad de sustratos y manipulando la regulación metabólica puede ayudar a prevenir el desarrollo de la encefalopatía; sin embargo, cualquier manipulación dietética diseñada para optimizar el estado cognitivo del paciente sólo puede ser aplicada de manera segura si el requerimiento energético del paciente de acuerdo a su estado cirrótico también se toma en cuenta.

Todos los pacientes con enfermedad hepática deben ser evaluados nutricionalmente, pero los pacientes con enfermedad hepática avanzada son los que se encuentran con mayor riesgo de padecer desnutrición. La desnutrición grave afecta entre el 50 y 100% de los pacientes con enfermedad hepática descompensada y hasta el 20% de los pacientes con enfermedad hepática compensada (5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA DESNUTRICIÓN DEL PACIENTE CON FALLA HEPÁTICA

El hígado, tiene un papel clave en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos. La afectación de éste tiene un impacto no sólo en el deterioro del estado nutricional sino también en la disponibilidad de sales biliares, el crecimiento bacteriano en la luz intestinal, y por ende en la aparición de síntomas gastrointestinales.

En los pacientes con enfermedad hepática avanzada los depósitos de glucógeno disminuyen y la utilización de aminoácidos para gluconeogénesis puede reducir aún más la masa muscular, lo que puede llevar al paciente a un estado de inanición con unas pocas horas de ayuno. La sarcopenia también es común en los pacientes con enfermedad hepática. Aproximadamente en el 41% de los pacientes en lista de espera para trasplante se ha encontrado sarcopenia. La supervivencia a un año en pacientes con enfermedad hepática y sarcopenia es significativamente menor,

hecho que ha postulado a la sarcopenia como el principal predictor de mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática, incluso superando la INR y las cifras de bilirrubina (6).

La baja reserva de glucógeno durante el ayuno ocasiona una rápida oxidación de lípidos y aminoácidos y, junto con la presencia de colestasis, la pérdida de vitaminas liposolubles y la baja concentración de sales biliares, contribuyen al desgaste muscular.

La afectación del metabolismo de macro y micronutrientes en la enfermedad hepática aguda hace difícil discernir qué proporción de los hallazgos clínicos son producto de la desnutrición o de la disminución de la función hepática, por lo que los marcadores comúnmente utilizados en la evaluación nutricional como la albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína transportadora de retinol son más un reflejo de la función hepática y la respuesta de fase aguda más que una afectación del estado nutricional y no deben, por tanto, ser utilizados para evaluar el estado nutricional. Sin embargo, dado que la síntesis de albumina y prealbumina disminuye a medida que la insuficiencia hepática avanza, sí podrían ser utilizadas como marcadores pronósticos y de gravedad de la enfermedad en el paciente en estado crítico.

ESTIMACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS NUTRIMENTALES

Energía y macronutrientes

Las necesidades energéticas y proteicas del paciente con falla hepática son similares a las de otros pacientes con enfermedades crónicas y agudas. En estados compensados de la enfermedad hepática los requerimientos energéticos son de 30-35 Kcal/Kg/día con base en el peso seco estimado y en pacientes con desnutrición grave pueden ser de hasta 45 Kcal/Kg/día. En pacientes en estado crítico con IMC entre 30 y 50 Kg/m² el aporte energético debe ser de 11-14 Kcal/Kg/día y si es mayor a 50 Kg/m² utilizar 22-25 Kcal/Kg peso ideal/día. Si existe riesgo de síndrome de realimentación la progresión en el incremento de la energía debe realizarse en varios días y tenerse particular cuidado en no sobrealimentar al paciente, ya que se incrementa la síntesis de grasa y por el ende el riesgo de esteatosis.

La intolerancia a la glucosa es frecuente en el paciente con cirrosis por lo que el aporte de glucosa no debe ser superior a 5-6 mg/Kg/día especialmente en el apoyo nutricional por vía parenteral. El seguimiento de la glucemia debe realizarse de manera rutinaria (7-10).

Al mismo tiempo los pacientes con insuficiencia hepática presentan alteraciones en el metabolismo de los lípidos por lo que no debe de aportarse más del 25% del total de la energía en forma de lípidos.

Las Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral recomienda una ingestión proteica de 1.2 a 1.5 gr/kg/día, en otras guías la recomendación puede ser hasta de 2.5 gr/kg/día. El consenso general en cuanto a aporte proteínico es que la restricción de proteínas que se utiliza con frecuencia para tratar de disminuir la encefalopatía hepática no está justificada pues lejos de disminuir el grado de encefalopatía, resulta en una pérdida de masa muscular incrementada, lo que resulta en una capacidad disminuida de excretar el amonio.

Guías ESPEN para nutrición parenteral en paciente con insuficiencia hepática

Recomendación	Grado
Iniciar el apoyo nutricional cuando se prevea que el paciente no tendrá una ingesta dietética adecuada por más de 5-7 días	C
Usar Nutrición Parenteral cuando el paciente no puede ser alimentado adecuadamente por vía enteral	C
El requerimiento de energía debe de ser 1.3 veces del Gasto energético en reposo	C
Aportar glucosa IV 2-3g/kg/día para prevenir y tratar la hipoglucemia	C
En caso de hiperglucemia reducir la velocidad de infusión y considerar el uso de insulina IV	C
Considerar el uso de lípidos (0.8-1.2 gr/kg/día) junto con glucosa IV para cubrir el requerimiento energético en caso de resistencia a la insulina	C
Proveer aminoácidos a una dosis de 0.8-1.2 gr/kg/día	C
Monitorizar niveles de glucosa de manera rutinaria para detectar hipoglucemia de manera temprana y evitar complicaciones de la Nutrición parenteral total	C
Monitorizar niveles de amonio de manera rutinaria para ajustar el aporte de aminoácidos	C

Micronutrimientos

Las deficiencias de micronutrimientos en pacientes con insuficiencia hepática son frecuentes. Son debidas no sólo a la disminución en la capacidad de almacenamiento del hígado sino también a la desnutrición per se, disminución de la ingesta, alcoholismo y malabsorción intestinal.

La piridoxina, la tiamina y el ácido fólico están disminuidos de manera frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática debida a alcohol, mientras que las vitaminas liposolubles disminuyen en los pacientes con insuficiencia hepática no alcohólica.

Se ha informado deficiencia de zinc en pacientes con encefalopatía hepática. Los ensayos clínicos no han informado beneficio terapéutico de su suplementación en el paciente con insuficiencia hepática aguda, por lo que no se recomienda su suplementación de manera rutinaria a menos que se demuestre su deficiencia en estudios de laboratorio.

En pacientes estables, se debe considerar la suplementación con un multivitamínico dada la alta probabilidad de una ingestión inadecuada de nutrimentos, mientras que las dosis terapéuticas de micronutrimentos específicos solo se recomiendan en pacientes que presenten manifestaciones clínicas o laboratoriales de deficiencia (9).

Aminoácidos de cadena ramificada en la insuficiencia hepática (BCAA)

Son aminoácidos que contienen una cadena lateral alifática e incluyen leucina, iso-leucina, y valina. Son aminoácidos indispensables, lo que significa no pueden ser sintetizados de novo y deben ser suministrados a través de dieta o su suplementación.

En la insuficiencia hepática en estadios tempranos, su concentración puede estar elevadas debido a la necrosis hepática y su paso a la circulación, mientras que en los estados avanzados de la insuficiencia hepática su concentración pueden estar bajos debido a proteólisis y desnutrición severa. De acuerdo a la Guía 2009 de la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Perenteral, la suplementación con AACR está recomendada en pacientes con insuficiencia hepática con encefalopatía hepática grado III-IV (7-10). Sin embargo, algunos estudios no han demostrado que su uso mejore el estado mental o coma del paciente con encefalopatía que ya está en primera línea de tratamiento (antibióticos y lactulosa) (9).

Zinc y encefalopatía hepática

El zinc es un elemento traza que está involucrado en numerosos procesos metabólicos, funciona como antioxidante y previene el daño hepatocelular. La reserva corporal de zinc es de 2-3 gramos y el requerimiento diario es de 10 mg/día (1). Se absorbe principalmente en yeyuno. La deficiencia de zinc es común en los pacientes con hepatopatía con o sin encefalopatía hepática, con una prevalencia de hasta el 96% en pacientes con encefalopatía MELD 12 (2) El mecanismo por el cual se desarrolla la deficiencia es poco conocido, pero factores como la ingesta inadecuada de alimentos, la disminución de la absorción de nutrientes y las pérdidas urinarias aumentadas de este elemento contribuyen a su deficiencia.

Sin embargo estudios controlados aleatorizados han fallado en documentar mejoría significativa en las escalas de encefalopatía, a pesar de la normalización de sus niveles séricos.

REFERENCIAS

1. Lisboa P. Intensive Care Management of patients with liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2015; v52.
2. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, Scand. J. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Dec; 41:1464-72.
3. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig. Liver Dis.* 2005; 37:681-8.
4. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:1194-201.
5. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R. The Nutritional Management of Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology.* 2013; 58:325-336.
6. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(4):257-33
7. Mueller CM. The American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.) adult nutrition support core curriculum. 2nd ed. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2012.
8. Cresci GA, Chaudhary A. Nutrition for the critically ill patient with hepatic failure. In: Cresci G, editor. *Nutrition support for the critically ill patient.* Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & FrancisGroup; 2005. p. 505–18.
9. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006; 25:285–94.
10. Bemeur C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. *J Nutr Metab.* 2010:489823.

PREVENCIÓN DE TOXICIDAD HEPÁTICA POR APOYO NUTRICIO

Dra. Erika Guadalupe Salgado Parra

Médico Especialista en Medicina Interna
Residente del Departamento de Gastroenterología
Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE

El apoyo nutricio especializado es una terapia segura, con múltiples indicaciones y beneficios, sin embargo, con numerosas implicaciones clínicas que incluyen efectos adversos y complicaciones. En muchas ocasiones puede representar una terapia de apoyo vital, sobre todo en aquellos pacientes que cursan con falla intestinal. Puede ser administrado vía enteral o parenteral de acuerdo a las características y necesidades del paciente. La vía de administración modifica las vías metabólicas, y por tanto produce diferentes desenlaces. La administración vía parenteral no se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad con respecto a la administración vía enteral; sin embargo, sí se relaciona con una estancia hospitalaria más prolongada y su administración por tiempo prolongado a un mayor número de complicaciones, siendo un objetivo primordial el prevenirlas, identificarlas y corregirlas oportunamente.

La disfunción hepática es una complicación frecuente que se presenta en individuos que reciben nutrición parenteral, particularmente en neonatos y niños pequeños que la reciben a largo plazo, pudiendo representar una complicación potencialmente letal; afortunadamente, la incidencia y gravedad de ésta ha disminuido (1).

El aporte energético parenteral se lleva a cabo mediante la administración de dextrosa, emulsiones lipídicas intravenosas (IVLE, por sus siglas en inglés) o una combinación de ambas. El aceite de soya es el más empleado para la formulación de IVLE.

Las IVLE son suspensiones de aceites en un medio acuoso, fuentes de ácidos grasos indispensables, primordialmente ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) ω -6. En la tabla 1 se señala su composición y presentación comercial (2-4).

Tabla 1. Perfil de componentes grasos de las emulsiones lipídicas de uso clínico intravenoso

	Aceite de soya	Aceite de pescado	Aceite de oliva
% ácidos grasos			
Ácido linoleico (LA ω -6)	50	4	1-3
Ácido araquidónico (ARA ω -6)	0	0	0
Ácido alfa linoleico	10	0	1-5
Ácido eicosapentaenoico (EPA ω -3)	0	0	5-13
Ácido oleico (ω -9)	25	85	16-20
Triglicéridos de cadena media	0	0	0
Ácidos grasos saturados	15	11	10-20
[mg/100mg de aceite]			
Fitosteroles	300	200	escaso
Alfa tocoferol	6-7	10-37	45-70

Modificado de Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, Miles JM, Valentine CJ, Kochevar M.; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Work Group, et al. A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012;27:150-92 y Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, Miles JM, Valentine CJ., Novel Nutrient Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Update to A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2014;29:841.

El metabolismo hepático de los lípidos depende principalmente de la ruta de administración de éstos. La administración de IVLE genera alteraciones que pueden detonar entidades nosológicas hepáticas relacionadas al tiempo de administración, forma y componentes.

ALTERACIONES METABÓLICAS Y PATOGÉNESIS

Los lípidos son absorbidos en el enterocito en forma de micelas y transformados en quilomicrones, que llegan al hígado para metabolizarse. A pesar de que las partículas lipídicas contenidas en las emulsiones intravenosas de aceite de soya simulan el tamaño y estructura de los quilomicrones, éstas se encuentran compuestas primordialmente de ω -6 PUFAs (vide supra), carecen de colesterol y proteínas, por lo cual la lipólisis es limitada y se favorece el acúmulo hepático de partículas lipídicas. En contraste, la administración de lípidos vía enteral tiene un efecto protector de una forma regulada y dosis-dependiente sobre la acumulación de lípidos hepáticos (2,5).

La etiología del daño hepático asociado a la nutrición parenteral es multifactorial (Cuadro 1). El tipo, la gravedad y la incidencia varían de acuerdo a la población. Las principales formas de presentación son la esteatosis hepática, la colestasis y la patología biliar incluyendo la formación de lodo y litiasis.

Cuadro 1. Hepatopatías relacionadas a falla intestinal/nutrición parenteral

Esteatosis hepática

Es secundaria a una acumulación hepática de lípidos, sea por un aporte excesivo de glucosa (más de 8-12mg/Kg/día), al exceso de IVLE (especialmente las elaboradas con soya), a la deficiencia de ácidos grasos indispensables u otros elementos como colina, taurina o glutatión o a la foto-oxidación de vitaminas parenterales. Histológicamente se aprecia infiltración grasa de los hepatocitos, lo que es reversible con la reducción del aporte energético (1, 6). Se presenta en un 40 a 55% de los adultos (6).

Colestasis

Se presenta principalmente en la población pediátrica en un 40-60%; el lodo biliar es igualmente prevalente, tanto en niños como en adultos (6). Se ha demostrado que los períodos cortos de ayuno generan alteraciones metabólicas y endocrinas que modifican la función intestinal y hepática. En pacientes con nutrición parenteral que

no han iniciado alimentación enteral se reducen las concentraciones plasmáticas de gastrina, motilina, secretina, polipéptido inhibidor gástrico, polipéptido pancreático, glucagón y péptido intestinal vasoactivo (6). Estos cambios pueden culminar en reducción de la contractilidad de la vesícula biliar y desarrollo de estasis intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, translocación bacteriana y sepsis que pueden exacerbar la colestasis, sobre todo en población pediátrica. La reducción en la secreción de colecistocinina generada por la falta de estimulación enteral puede reducir el tamaño y la contractilidad de la vesícula biliar y favorecer el desarrollo de lodo biliar.

Aún cuando la etiología de la disfunción hepática grave asociada a nutrición parenteral no es bien conocida, tanto los modelos animales como las evidencias en recién nacidos y niños pequeños que la reciben en forma exclusiva indican que la deficiencia de taurina juega un papel en ésta (7). El bloqueo de la vía de transulfuración, cuyo producto final es la taurina, se presenta sólo en la disfunción hepática grave asociada a nutrición parenteral total, y no en otras formas de enfermedad hepática en niños pequeños, y este bloqueo ocurre tempranamente en esta vía, lo que produce un exceso relativo de metionina pero una deficiencia relativa de cisteína y taurina. La taurina es el principal aminoácido en la conjugación de ácidos biliares en el hombre, lo que permite formular la hipótesis de que la deficiencia de taurina altera la conjugación de ácidos biliares, y que ello aunado a la colestasis por nutrición parenteral total son las responsables de la disfunción hepática grave asociada a nutrición parenteral total en niños. Cabe aclarar que la taurina es un aminoácido indispensable en recién nacidos y niños pequeños. Aun así, los beneficios de la suplementación de taurina no han sido comprobados.

La colestasis se encuentra vinculada a numerosos factores. En neonatos se asocia a prematuridad, sepsis recurrente (en particular asociada a catéteres), uso de IVLE de soya y falla en la nutrición enteral. En aquellos pacientes sometidos a resecciones intestinales, la colestasis está directamente relacionada con la longitud del remanente intestinal. En el caso particular de los prematuros, el desarrollo de patología hepatobiliar puede relacionarse a inmadurez hepática neonatal, con disminución en la reserva de sales biliares, por disminución en el consumo-producción de éstas y por reducción de la circulación enterohepática en comparación a los neonatos nacidos a término (8).

Los fitosteroles que contienen algunas IVLE de soya tienen una estructura similar a los ácidos biliares y también han sido vinculados a la aparición de colestasis. Se absorben muy poco; sin embargo, al ser infundidos por vía parenteral su concentración es muy elevada y reducen la secreción de ácidos biliares, generando colestasis al ser antagonistas al receptor nuclear farnesoide X (FXR), mismo que regula la excreción biliar a través de la vía del MDR2 (proteínas relacionadas con la resistencia a múltiples drogas o fármacos), que es un transportador celular responsable de la excreción de componentes biliares del hepatocito (9,10).

En población adulta sometida a resección intestinal, la colestasis se asocia a remanentes intestinales menores a 50 cm, ya que se altera la circulación enterohepática de las sales biliares y favorece la translocación bacteriana y sepsis vinculados con síndrome de intestino corto.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS, DETECCIÓN Y TRATAMIENTO

Dentro de las estrategias generales encaminadas a minimizar el desarrollo de enfermedad hepática inducida por el apoyo nutricional especializado se incluye la elaboración de una historia clínica completa con exploración física que permita identificar escenarios clínicos que pudieran incrementar el riesgo de efectos adversos relacionados con el paciente y con el apoyo nutricional:

- En población pediátrica: la prematuridad, remanentes intestinales < 25 cm, sepsis y enterocolitis necrotizante (11).
- En población adulta: ser portador de enfermedad neoplásica (12), edad >40 años, un remanente intestinal <100 cm, enfermedad de Crohn.

Tanto en población pediátrica como en adultos con hepatopatía subyacente como infección crónica por virus de hepatitis C y cualquier otra alteración que implique una falla intestinal y, por tanto, incapacidad proporcionar la alimentación por vía enteral y con ello dependencia de la nutrición parenteral a largo plazo (5, 6, 13), es crucial llevar a cabo un seguimiento clínico y bioquímico estrecho una vez instaurada la nutrición parenteral total. En los niños pequeños, una de las estrategias más importantes para evitar la disfunción hepática es **prevenir la sepsis**, particularmente aquella asociada a catéteres, con el manejo aséptico multidisciplinario de los mismos y el uso de catéteres recubiertos con antibióticos. De igual forma, se debe **evitar el sobrecrecimiento bacteriano** (y con esto la translocación bacteriana y sepsis sistémica), en especial en niños con síndrome de intestino corto a través de la descontaminación oral; y finalmente se debe procurar el **uso de probióticos** (*Saccharomyces boulardii*), adición de **fibra dietética** (en los casos donde se ha conservado el colon) o **glutamina**, aún controvertida (1, 14). Sin embargo, la principal estrategia preventiva y prioritaria es **instaurar la alimentación vía enteral** tan pronto como sea posible, independientemente de la ruta (vía oral, a través de sondas o estomas), así como la **reducción en la duración de la nutrición parenteral** (6, 15).

En los casos posteriores a procedimientos quirúrgicos se prefiere el uso de nutrición enteral continua nocturna, iniciando la adyuvancia con pequeños bolos de alimento vía oral tan pronto como sea posible. En los lactantes con falla intestinal el alimento de elección debe ser la leche materna o fórmulas a base de aminoácidos. En cuanto al modo de infusión de la nutrición parenteral, se prefiere la cíclica por períodos menores de 24 horas, y usualmente entre 8 y 12 horas, en particular en aquellos pacientes que la requerirán por largo tiempo (15).

El aporte energético debe estar adaptado al estado de la enfermedad del paciente, evitando en especial un aporte energético deliberadamente elevado a través de la nutrición parenteral. Una formulación equilibrada usualmente provee el 75% de la energía a través de dextrosa y el 25% restante de lípidos, pudiendo existir excepciones en pacientes con situaciones especiales por un tiempo corto. Un exceso en el aporte energético a través del uso indiscriminado de dextrosa (usualmente dosis 8-18g/Kg/día) o grasa promueve la esteatosis y, por tanto, debe evitarse (15).

Se ha informado que, una vez que inicia la nutrición parenteral, entre un 20 y un 90% de los pacientes muestran anomalías en las pruebas de función hepática. La elevación asintomática de aminotransferasas séricas (>1.5 veces el límite superior normal) es común en las primeras 2 o 3 semanas de iniciación, seguida de la elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubinas. No es infrecuente la instalación precoz de una alteración bioquímica con patrón colestásico. La elevación de bilirrubinas se observa más frecuentemente en niños pequeños (11).

Todas estas anomalías en su forma leve se resuelven con la discontinuación del apoyo nutricional parenteral mientras que no haya otra causa de enfermedad hepática. Actualmente, para definir falla hepática asociada a falla intestinal / nutrición parenteral se requiere una concentración de bilirrubina total sérica > 2 mg/dL excluyendo otras causas de hepatopatía (2, 15, 16). Las pruebas de bioquímica hepática convencionales no son discriminatorias y, por tanto, no fiables (8), por lo que en la tabla 2 se proponen métodos para la detección y seguimiento de la enfermedad hepática tanto en fases tempranas como en tardías.

Se han propuesto dos enfoques terapéuticos puntuales: restricción de lípidos y la modificación de lípidos (2).

La restricción de lípidos reduce el grado de exposición al aceite de soya parenteral y puede atenuar los efectos deletéreos que la administración de ésta tiene. La dosis habitualmente empleada de aceite de soya parenteral es de 2-3 g/Lg/día (5, 6, 10). Recientemente algunas instituciones han implementado reducir dicha dosis con el objetivo de disminuir los efectos indeseables, ya que varios estudios han demostrado una disminución en la incidencia de enfermedad hepática inducida por nutrición parenteral cuando la dosis de lípidos se ha reducido a ≤ 1 g/Kg/día; sin embargo, no se ha esclarecido la repercusión que pudiera tener esta restricción sobre el crecimiento, en particular en los neonatos. Se requieren, por tanto, más estudios para establecer la eficacia de la prevención de alteraciones hepáticas por uso de nutrición parenteral a través de la restricción lipídica (5).

La modificación lipídica puede llevarse a cabo reemplazando el aceite de soya parenteral con monoterapia de aceite de pescado o con emulsiones lipídicas mixtas. Con relación a la monoterapia con aceite de pescado se han señalado tres razones

que pudieran explicar su efecto benéfico potencial: a) disminuye la hepatoestasis a través de inducción de vías de señalización que inhiben la lipogénesis de novo y estimulan la β -oxidación de los ácidos grasos, por lo que se acumula menos grasa en hígado que con la IVLE de soya; b) no contiene fitosteroles, vinculados con la colestasis; c) contiene PUFA ω -3 y tocoferoles, con capacidad antioxidante y que inhiben la inflamación (2).

Existen asimismo numerosos estudios que han evaluado el uso de emulsiones lipídicas mixtas en el manejo de la enfermedad hepática relacionada con la nutrición parenteral como el SMOFlipid® de Fresenius Kabi que contiene 30% aceite de soya, 30% triglicéridos de cadena media, 25% aceite de oliva y 15% aceite de pescado; o bien Clinoleic® de Baxter, compuesta por 80% aceite de oliva y 20% aceite de soya en combinación con aceite de pescado parenteral (Omegaven), mismos que disminuyen la colestasis y la mortalidad relacionada a falla hepática). A la fecha no se han publicado estudios que comparen las emulsiones lipídicas mixtas con la monoterapia con aceite de pescado parenteral.

En cuanto al mejoramiento del flujo biliar y la reducción en la formación de lodo biliar, puede administrarse ácido ursodeoxicólico como coadyuvante, aunque los resultados son discrepantes, ya que múltiples estudios demostraron resolución de la colestasis en niños pequeños con nutrición parental a largo plazo mientras que otros estudios no han demostrado un efecto benéfico o, siquiera, profiláctico en el desarrollo de disfunción hepática (15-18).

Tabla 2. Auxiliares diagnósticos de falla hepática asociada a falla intestinal y nutrición parenteral total

Bioquímica hepática convencional	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirrubinas. - Aminotrasferasas (ALT, AST). - Fosfatasa alcalina - γ-glutamil transpeptidasa - Albúmina - Colesterol
Pruebas de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de protrombina
Reactantes de fase aguda	<ul style="list-style-type: none"> - VSG - PRC - TNF-α <p><i>Componentes de la matriz extracelular:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ácido hialurónico (AH), laminina, elastina, fibronectina, péptido aminoterminal del procolágeno III (PIIINP), procolágeno I, colágeno IV. <p><i>Enzimas reguladoras de la matriz extracelular:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - De síntesis: lisil-oxidasa, lisil-hidroxilasa, prolil-hidroxilasa. - De degradación: metaloproteinasas de la matriz (MMP) e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP).
Marcadores serológicos de fibrosis hepática (recambio en la matriz extracelular)	
Estudios de gabinete	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografía abdominal - Elastografía - Tomografía computarizada - Resonancia magnética
Otras	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba de aliento con metionina marcada con [C]13

Modificada de: Beath SV, Deirdre AK. Total parenteral nutrition-induced cholestasis prevention and Management. Clin Liver Dis 2016 Feb; 20: 159-76.

REFERENCIAS

1. Wang Y, Cai W. et al. Glutamine supplementation in preterm infants receiving parenteral nutrition leads to an early improvement in liver function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22: 530-536.
2. Nandivada P, Fell GL, et al. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 629S-634S.
3. Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, et al. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients* 2017; 9 : 388.
4. Anez – Bustillos L, Dao D.T. Intravenous fat emulsions formulations for the adult and pediatric patient: Understanding the differences. *Nutr Clin Prac.* 2016; 31: 596-609.
5. Nandivada P, Carlson SJ, Chang MI, et al. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: the role of lipid emulsions. *Adv Nutr* 2013; 4: 711-7.
6. Deirdre A Kelly. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Human Development* 2010; 86: 683-687.
7. Cooper A, Betts JM, Pereira GR, Ziegler MM. Taurine deficiency in the severe hepatic dysfunction complication total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 462-466.
8. Beath SV, Kelly DA. Total Parenteral Nutrition – Induced Cholestasis Prevention and Management. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 159-76.
9. Javid PJ, Greene AK, Garza J, Gura K, Alwayn IPJ, et al. The route of lipid administration affects parenteral nutrition-induced hepatic steatosis in a mouse model. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1446–53.
10. Fell GL, Nandivada P. Intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition. *Adv Nutr* 2015; 6: 600-610.
11. Teng J, Arnell H, Bohlin K, et al. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in pre-term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:703–7.
12. Gabe SM. Lipids and liver dysfunction in patients receiving parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 9:150–5.
13. Blackmer AB, Btaiche IF, Arnold MA, Teitelbaum DH (2014) Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Pediatric Patients: Strategies for Treatment and Prevention. En: Murray K., Horslen S. (eds) *Diseases of the Liver in Children*. Springer, New York, NY.
14. Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW, et al. Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2005; 241:599-606.
15. Lacaille F, Gupte G et al. Intestinal failure – associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN Working Group of intestinal failure and intestinal transplantation. *JPGN* 2015; 60: 272-283.

16. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *JPGN* 2016; 63: 776-792.
17. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E. et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:387-394.
18. Thibault M, Et al. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19: 42-8.

TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

Dr. José Antonio Leyva¹, Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora²,
Dra. María del Pilar Milke García³

¹Jefe del Servicio de Apoyo Nutricio, Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE

²Investigadora

³Investigadora en Ciencias Médicas B

^{2,3}Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, las funciones del tracto intestinal se referían más que nada a la digestión de alimentos y absorción de nutrimentos; sin embargo, es cada vez más evidente su participación en importantes funciones endócrinas, metabólicas, inmunológicas y de barrera protectora contra organismos vivos y antígenos dentro de la luz intestinal. El sistema de defensa del huésped en contra de la colonización por bacterias intestinales depende de la integridad de las células de la mucosa intestinal, el peristaltismo y el sistema inmune local antígeno-específico conocido como tejido linfóide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés Gut-associated lymphoid tissue)(1,2). Cuando el intestino se vuelve permeable o disminuye considerablemente la actividad del GALT ingresan bacterias y sus antígenos y producen importantes alteraciones como la sepsis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de disfunción multiorgánica sistémica, todas ellas de tal gravedad que pueden culminar con la muerte (3). A este paso de bacterias y/o sus productos desde la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y la circulación sistémica se le conoce como translocación bacteriana, y en ella intervienen el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, las alteraciones inmunológicas locales y sistémicas y un incremento en la permeabilidad intestinal (4). La alteración de la microcirculación intestinal da como resultado una fisura de la barrera epitelial intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana. Esta afección en pacientes en shock puede activar la respuesta inflamatoria y favorecer la evolución hacia el síndrome de disfunción multiorgánica, lo que produce hipoperfusión esplénica y aumenta el riesgo de muerte del paciente (5).

Se ha demostrado translocación bacteriana en situaciones clínicas como la cirugía de emergencia, la obstrucción intestinal, el cáncer colorrectal, la ictericia obstructiva, la cirrosis, el uso de nutrición parenteral total, la cirugía de *bypass* cardiopulmonar, el choque hemorrágico, la pancreatitis aguda, el trauma y las quemaduras, así como en el síndrome de hipertensión abdominal (1,3,6).

TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA

La disbiosis intestinal favorece la translocación de antígenos bacterianos. Los pacientes con cirrosis hepática presentan un sobrecrecimiento bacteriano intestinal y función alterada de la barrera intestinal (7), debido a la hipoxia local y edema de la mucosa por hipertensión portal y consumo de alcohol (8). El alcohol aumenta la proliferación de bacterias gram negativas que generan endotoxinas y metabolizan el alcohol en acetaldehído, metabolito que aumenta la permeabilidad intestinal, fenómeno que favorece la translocación bacteriana. Las endotoxinas que se traslocan a la circulación bacteriana son lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico, DNA bacteriano, peptidoglucanos y muramildipéptido (9).

El consumo de probióticos y prebióticos en la enfermedad hepática crónica, reducen las endotoxinas, disminuyen la secreción de citocinas proinflamatorias e inhiben la adherencia bacteriana, entre otros beneficios (9). Las complicaciones de la cirrosis hepática como la encefalopatía hepática, la peritonitis bacteriana espontánea y la hemorragia por ruptura de várices en los pacientes con cirrosis están relacionadas con la translocación bacteriana (4).

TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN EL APOYO NUTRICIO

La alimentación a través del tubo digestivo mantiene la función de la barrera intestinal, lo que previene la translocación bacteriana y de toxinas hacia la luz intestinal (2). Igualmente, la nutrición enteral (o, al menos, el goteo de fórmula enteral) administrada de forma temprana en pacientes con pancreatitis aguda conserva la función de barrera de la mucosa intestinal, evitando también la translocación bacteriana, responsable de la patogénesis de la sepsis en pancreatitis (2). En cambio, algunos estudios en animales han sugerido que la nutrición parenteral conlleva a una pérdida de la función de la barrera intestinal y posteriormente a la translocación bacteriana y de toxinas (10). La nutrición parenteral total puede promover la translocación bacteriana en pacientes con pancreatitis porque la falta de un estímulo enteral induce a la microbiota intestinal a expresar genes de virulencia que ocasionan una mayor adherencia bacteriana y translocación de toxinas locales que pueden actuar *in situ* o de manera sistémica. La nutrición enteral, por lo contrario, puede desactivar estos genes de virulencia (11).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA

Las estrategias terapéuticas para mejorar la microbiota son: administración de antibióticos, lavado intestinal, dieta modificada en nutrimentos específicos (glutamina, arginina, ácidos grasos, fibra, vitamina e y zinc) y terapia de interferencia microbiana, es decir, el uso de probióticos (6,12).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como “probióticos” a los microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas ejercen beneficios sobre la salud del huésped, mientras que el término “prebiótico” se refiere a los ingredientes no digeribles de la dieta cuya ingestión estimula selectivamente el crecimiento y actividad de microorganismos intestinales específicos. Por último, el término “simbiótico” hace referencia a los productos que contienen probióticos y prebióticos (13).

Los probióticos (generalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), producen bacteriocinas que poseen actividad microbiana lo que disminuye la colonización por patógenos, refuerzan la barrera intestinal, reducen la translocación bacteriana, y previenen infecciones nosocomiales (13, 14).

La ingestión de oligosacáridos no digeribles como la lactulosa, el lactitol, la oligofruktosa y la inulina favorecen la proliferación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (6).

La nutrición enteral temprana suplementada con glutamina y arginina mejoran la perfusión esplénica, mantiene la integridad del enterocito y disminuye de forma considerable la translocación bacteriana (1) Estudios recientes demuestran que el uso de glutamina ayuda al mantenimiento de la mucosa intestinal porque regula la expresión de genes y proteínas involucradas en la proliferación celular, diferenciación y apoptosis, así como en la respuesta inmunitaria (15). Estudios en roedores sugieren el uso de arginina como mediador en la translocación bacteriana debido a su efecto en la modulación de citocinas y secreción de IgA (16).

El aceite de pescado posee propiedades antimicrobianas debido a que influye en el flujo sanguíneo intestinal y en la capacidad del huésped de eliminar bacterias translocadas por aumento en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (12).

DISBIOSIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El intestino es el hábitat de un diverso ecosistema de microorganismos formado por más de 500 especies de distintas bacterias (2). La microbiota intestinal está compuesta por especies que se adquieren durante los primeros años de vida y que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y de microorganismos que se ingieren del ambiente y que transitan temporalmente por el tubo digestivo (17). Se denomina “microbioma” al conjunto de material genético presente en los microorganismos de la microbiota intestinal (4).

Las principales funciones de la microbiota intestinal son prevenir la colonización por microorganismos patógenos, ayudar en la digestión de alimentos y síntesis de vitamina K, y constituir un verdadero sensor, un sistema regulatorio de defensa, del estado general de inflamación y de respuesta inmunológica en el organismo (18).

La microbiota humana incluye cientos de diferentes especies con un número de células de más de 10^{11} - 10^{13} , cuya homeostasis contribuye en el mantenimiento de la salud. La mayor cantidad de microorganismos habitan en el tracto digestivo. Cada órgano está caracterizado por una composición microbiana diferente (tabla 1) (19). En estómago y duodeno habitan pocos microorganismos debido a que el ácido clorhídrico, la bilis y la secreción pancreática inhiben la proliferación bacteriana en la mucosa (9).

Tabla 1. Contenido y composición de la microflora en las diferentes partes del tracto gastrointestinal.

Habitats del tracto gastrointestinal	Número de microorganismos en la microbiota superficial	Bacterias dominantes
Boca	10^{11} - 10^{12}	60-90% de <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> y <i>Bacteroides</i> .
Estómago	10^5 - 10^6	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> .
Intestino delgado proximal	10^{10} - 10^{11}	<i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia</i> .
Intestino delgado distal	10^{10} - 10^{12}	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia</i> .
Colon	10^{10} - 10^{12}	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Propionibacterium</i> , del 90 a 95% de <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia</i> y del 5 al 10% de <i>Enterococcus</i> .

Modificado de: Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition Journal* 2016; 15:43.

El desequilibrio de la microbiota o disbiosis altera la homeostasis corporal, lo que se ha relacionado con diversas patologías (20). La inmunosupresión y pérdida de la integridad anatómica y funcional del tubo digestivo incrementan la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que favorece el paso y translocación bacteriana desde la luz del intestino hasta el medio interno, con la aparición de bacterias endógenas e infecciosas (12). Durante muchos años se pensó que la consecuencia de la disbiosis en la microbiota se traducían únicamente como una infección intestinal a causa de bacterias nocivas que privaban sobre las benéficas (18). Sin embargo, gracias a la ayuda de muy diversas técnicas se ha posibilitado, además, el estudio de la concentración de mediadores inflamatorios (citocinas pro y antiinflamatorias como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral- α o TNF- α) y de la expresión de los

receptores nucleares que inducen su secreción (ej: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras de células B activadas o NF- κ B), así como la tipificación de bacterias que componen la microbiota (técnicas de secuenciación masiva del gen 16S ARN) y sus metabolitos (metabolómica). Además de la ultraestructura intestinal se han podido describir algunos sucesos cuyo desarrollo paralelo o secuencial converge en mecanismos que explican alteraciones importantes como la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina, que finalmente producen las enfermedades que actualmente más aquejan a la población mundial: obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial y cáncer (21, 22).

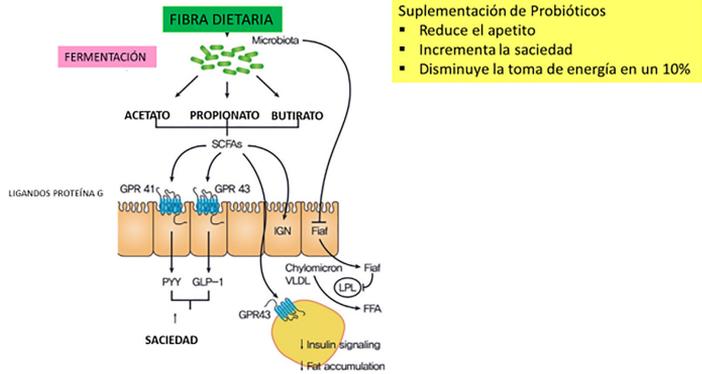
MODIFICACIÓN DE LA DIETA Y MICROBIOTA INTESTINAL

La composición y metabolismo de la microbiota intestinal en el humano está estrechamente regulados por los componentes de la dieta (18). Se ha observado que una dieta deficiente en fibra, con alto contenido de hidratos de carbono simples particularmente fructosa (23) y con alto contenido de grasas saturadas, son responsables de que las uniones estrechas o *tight junctions* (uniones desmocíticas de los enterocitos) permitan el paso de endotoxinas producidas por una microbiota en disbiosis y finalmente estimulen los receptores específicos toll-like-receptors de los linfocitos CD4 para desencadenar inflamación (24).

Los cambios en la composición de la microbiota intestinal podrían ser responsables del aumento de la endotoxemia (25) que caracteriza a las enfermedades inflamatorias crónicas y que provoca la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1 β), IL-6, TNF α y la proliferación de macrófagos del tejido adiposo. Las personas más susceptibles a desarrollar inflamación de bajo grado endotoxemia metabólica son quienes fuman, toman alcohol, consumen una dieta con alto contenido de grasa o bien quienes experimentan un proceso de envejecimiento (21, 26).

La fibra dietética es fermentada por la microbiota intestinal en ácidos grasos de cadena corta (AGCC); acetato, propionato y butirato. Los AGCC son absorbidos en el intestino y el huésped los utiliza como energía; sin embargo, su papel va más allá de proveer energía al enterocito, ya que ahora se sabe que los AGCC regulan la ingestión de alimentos y la inflamación a través de la señalización por el receptor 41 acoplado a la proteína G (GPR41) y por el receptor GPR43 en células enteroendocrinas, lo que induce la secreción del péptido YY (PYY) permitiendo una comunicación entre el medio intestinal y el huésped. La activación de GPR43 mediada por AGCC da como resultado la supresión de la acción de la insulina en el tejido adiposo, lo que evita la acumulación de grasa. La microbiota intestinal inhibe eficientemente la secreción del factor adiposo inducido por ayuno (Fiaf) en el íleon, lo que suprime la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) (figura 1) (27).

Figura 1. Fibra dietaria y microbiota intestinal

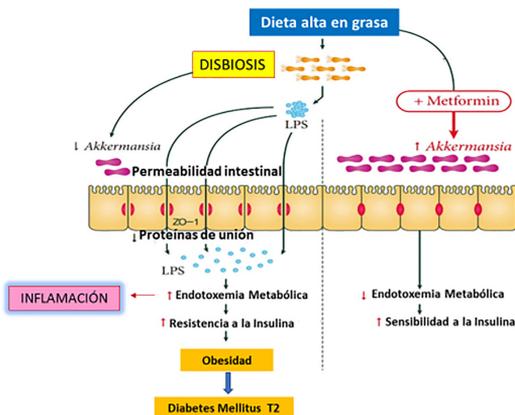


Sohail, 2017, J Diabetes Reserch

Modificado de: Hur YK, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. Diabetes Metab J 2015; 39:198 – 203.

Una dieta alta en grasas aumenta radicalmente la permeabilidad intestinal y reduce la expresión de las proteínas de unión estrecha como la zonula ocludens-1 y ocludina en las células epiteliales en ratones, dando como resultado el paso de lipopolisacáridos a la circulación sanguínea. La alteración de la función de la barrera intestinal y la endotoxemia proveniente de la microbiota intestinal podrían contribuir al desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (figura 2) (27).

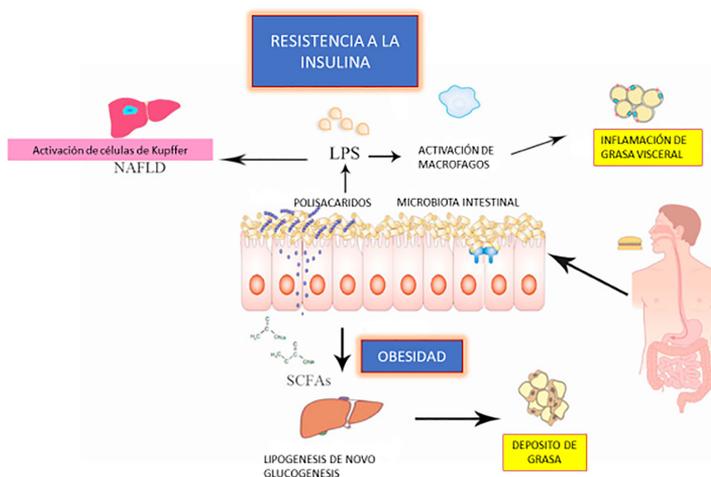
Figura 2. Efecto de dieta alta en grasa y metformina en la microbiota intestinal



Modificado de: Hur YK, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. Diabetes Metab J 2015; 39:198 – 203.

Los lipopolisacáridos son endotoxinas ubicadas en la membrana externa de bacterias Gram negativas que causan endotoxemia metabólica, caracterizada por la liberación de moléculas proinflamatorias. Su elevación en personas que consumieron una dieta alta en grasas sugiere un cambio en la permeabilidad intestinal debido a translocación bacteriana lo que puede provocar inflamación sistémica que conduce a la entrada de macrófagos en el tejido adiposo visceral, la activación de células hepáticas de Kupffer y la resistencia a la insulina. Los AGCC normalizan la permeabilidad intestinal y alteran la lipogénesis y la gluconeogénesis *de novo* de ácidos grasos libres por parte del tejido adiposo visceral (figura 3) (28).

Figura 3. Vías a través la microbiota intestinal altera el metabolismo humano produciendo obesidad y resistencia a la insulina



REFERENCIAS

1. Carrillo ER, Núñez MFN. Traslocación bacteriana en el paciente grave. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1999; 62: 273-278.
2. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. Nutrición enteral total vs nutrición parenteral total en pacientes con pancreatitis aguda grave. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99:264-9.
3. Gatt M, Reddy BS, Macfie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill – evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 25: 741-57.
4. Gómez-Hurtado I, Such J, Francés R. Microbioma y translocación bacteriana en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2015. [Article in press]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.10.013>
5. Floderlís LJL, Pérez VJL, Montejo GJC. Nutrición enteral en el paciente crítico con inestabilidad hemodinámica. *Med Intensiva* 2014 [Article in press]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.04.002>
6. Soriano G, Guarner C. Prebióticos y probióticos: mecanismos de acción y sus aplicaciones clínicas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (1): 23-30.
7. Balzan S, de Almeida QC, de Cleve R, Zilberstein B, Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 464-471.
8. Lebba V, Guerrieri F, Di Gregorio V, Levrero M, Gagliardi A, Santangelo F, et al. Combining amplicon sequencing and metabolomics in cirrhotic patients highlights distinctive microbiota features involved in bacterial translocation, systemic inflammation and hepatic encephalopathy. *Scientific reports.* 2018; 8:8210.
9. Romero G. Influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad hepática crónica. Su rol en el hepatocarcinoma. *Gen.* 2016; 70: 064-069.
10. Barret M, Demehri FR, Teitelbaum DH. Intestine, immunity and parenteral nutrition in an era of preferred enteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18: 496-500.
11. Marik EP, Zaloga PG. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004; 328:1407.
12. García de Lorenzo MA, Acosta EJ, Rodríguez MJA. Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 50-5.
13. Ballesteros-Pomar MD. González AE. Papel de los prebióticos y probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2018; 35: 18-26.
14. Sánchez AC, Espinosa BJL, Martínez Lozana AF. Fallo gastrointestinal agudo en el paciente crítico. *Nutr Clin Med* 2017; XI: 59-73.
15. Wang B, Wu G, Zhou Z, Dai D, Sun Y, Ji Y, et al. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids.* 2015; 47:2143-2154.
16. Viana ML, Dos Santos RD, Generoso Sde V, Nicoli JR, Martins Fdos S, Nogueira-Machado JA, et al. *Amino Acids.* 2013;45:1089-96. .

17. Guarner F. Utilidad de los probióticos y probióticos en la gastroenterología moderna. *JANO*. 2007; 637: 27-30.
18. Del Campo Moren R, Alarcón Cavero T, D'Aurian G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36: 241-245.
19. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nut J*. 2016; 15:43.
20. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, et al. Microbiota and the gut-liver axis: Bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20): 16795-16810.
21. Glaros TG, Chang S, Gilliam EA, Maitra U, Deng H, Li L. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases. *Front Biosci*. 2013; S5: 754-765.
22. De Punter K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol*. 2015; 6:223.
23. Lambertz J, Weiskirche S, Landert S, Weiskirchen R. Fructose: A dietary sugar in Crosstalk with Microbiota Contributing to the Development and Progression of Non-Alcoholic Liver Disease. *Front. Immunol*. 2017;8:1159.
24. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57: 1470-1481.
25. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;1761-1772.
26. Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*. 2011; 93: 39-45.
27. Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*. 2015; 39: 198-203.
28. Moreno-Indias I, Cardon F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front. Microbiol*. 2014; 29:190.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

Dr. Gonzalo Manuel Torres Villalobos¹,
Dra. Sofía Mercedes Narváez Chávez², Dr. Fidel López Verdugo³

¹Jefe de Cirugía de Mínima Invasión

^{1,2,3}Departamento de Cirugía Experimental

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el número de casos de obesidad se ha triplicado de 1975 a la fecha. En 2016 más de 1,900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos. En adultos el sobrepeso se define como un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 Kg/m² en tanto que la obesidad corresponde a un IMC igual o mayor a 30 Kg/m² (1). En México el problema es grave, con una prevalencia total de 73.9%, siendo en hombres de 64.5% y en mujeres de 82.8%. Los problemas asociados a esta condición representan entre el 73 y 87% del gasto programable en salud (2).

Los individuos con obesidad tienen mayor riesgo de padecer múltiples patologías como: diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño, esteatohepatitis no alcohólica, hipertensión arterial sistémica, infarto agudo al miocardio, eventos vasculares cerebrales, osteoartritis, diversos tipos de cáncer, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), entre otros. Además, la esperanza de vida en el paciente obeso es menor que en el paciente sano hasta en 20 años en pacientes con obesidad severa.

En pacientes con obesidad mórbida los métodos no quirúrgicos para bajar de peso han mostrado una efectividad muy limitada, con una tasa de falla mayor al 95% a largo plazo, por lo que la cirugía bariátrica es prácticamente el único tratamiento efectivo a largo plazo. La cirugía bariátrica se ha posicionado como el mejor tratamiento para la obesidad mórbida debido a su capacidad para lograr pérdidas significativas y duraderas de peso, además de llevar a la remisión o mejoría de múltiples comorbilidades asociadas a la obesidad.

INDICACIONES PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica y metabólica ha tenido importantes avances desde la introducción del abordaje mínimamente invasivo. Se estima que en el mundo se realizan más

de 460,000 procedimientos de cirugía bariátrica anualmente, con mayor frecuencia en América del Norte (3).

Desde 1991 en el Consenso sobre Cirugía y Obesidad se recomendó el tratamiento quirúrgico a pacientes con IMC ≥ 35 Kg/m² y al menos una comorbilidad (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o apnea obstructiva del sueño) (4), o con IMC ≥ 40 Kg/m². Actualmente se encuentra en discusión el tratamiento quirúrgico en pacientes con IMC menor a 35 Kg/m² ya que se requieren más estudios a mediano y largo plazo.

Para considerar a un paciente a cirugía, es importante la valoración por un equipo multidisciplinario que incluya cirujano, nutriólogo, psicólogo-psiquiatra y anestesiólogo. El objetivo es identificar características médicas, psicológicas o sociales que contraindiquen la cirugía, así como optimizar el estado de pacientes con comorbilidades significativas para reducir el riesgo quirúrgico.

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Los procedimientos para el manejo quirúrgico se han clasificado tradicionalmente en tres grupos: restrictivos, malabsortivos y mixtos. Los procedimientos restrictivos limitan la capacidad de consumo de alimentos. Entre estos se encuentran la banda gástrica ajustable y la gastrectomía en manga. Los procedimientos malabsortivos incluyen la derivación biliopancreática con o sin cruce duodenal. Los procedimientos mixtos son aquellos que combinan la restricción y la malabsorción, y entre éstos se encuentra el Bypass gástrico en Y de Roux (5). Aunque tradicionalmente así se han clasificado los procedimientos de cirugía bariátrica, se sabe que los mecanismos de acción son muchos más que una simple restricción y malabsorción. Existen cambios en hormonas gastrointestinales que tienen efectos a varios niveles, tanto dentro como fuera del tubo digestivo. Hay también incluso cambios a nivel de sistema nervioso central, entre otros mecanismos descritos. Suceden cambios en el apetito y la preferencia de alimentos, hay estímulos neuro-moduladores centrales y entero-hormonales, aversión a cierto tipo de alimentos, entre otros.

En la actualidad la gran mayoría de los procedimientos de cirugía bariátrica son realizados por laparoscopia teniendo esto varios beneficios para el paciente.

Bypass gástrico en Y de Roux (BGYR)

Se ha considerado el "estándar de oro" en cirugía bariátrica. Consta de un reservorio gástrico al que se anastomosa un asa de yeyuno realizando una anastomosis calibrada, quedando una Y de Roux. Este procedimiento funciona mediante varios mecanismos que incluyen: los factores mecánicos como un reservorio pequeño (15 a 20 mL) y una anastomosis calibrada que hace que el vaciamiento del reservorio sea más lento. Ade-

más de los factores mecánicos, se han descrito varias hormonas producidas por el tubo digestivo que se modifican después de la cirugía. La ghrelina, que es producida principalmente por el fundus gástrico, disminuye en forma considerable después de la cirugía. Otros péptidos como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (implicados en la producción de insulina y el apetito) también se modifican, siendo responsables en parte de los mecanismos de acción (3). La pérdida de peso promedio es del 70 al 75% del exceso de peso a los 12 meses.

Gastrectomía en manga (MG)

Este procedimiento ha ido aumentando su popularidad y en algunos centros ha superado al BGYR como el procedimiento más realizado. Con esta cirugía se elimina el 80% del estómago, dejando una estructura tubular o manga gástrica. Este procedimiento funciona por varios mecanismos: menor capacidad gástrica, disminución del apetito al reducir la concentración de ghrelina, entre otros (3). Se informa una pérdida de peso del 51 al 70% a los 12 meses.

Banda Gástrica ajustable Laparoscópica (BGA)

Implica la colocación de una banda ajustable de silicón alrededor de la porción superior del estómago con el propósito de crear restricción al paso de alimentos. El tamaño de la abertura se puede ajustar relleno la banda con solución salina a través de un reservorio que se coloca bajo la piel. Se ha observado disminución en el apetito por mecanismos aún no determinados. La reducción del peso es de 34% a 12 meses (3).

Derivación biliopancreática con cruce duodenal (BPD-DS)

Este procedimiento consta de 3 componentes principales: la creación de un tubo gástrico con preservación pilórica, una anastomosis duodeno-ileal proximal y otra anastomosis ileo-ileal distal. En este procedimiento la malabsorción es el principal mecanismo de acción; existe una disminución considerable de absorción de hidratos de carbono, proteínas y grasas, además de vitaminas y micronutrientes. Al excluir al duodeno de la circulación digestiva y absorbitiva mejora el metabolismo de la glucosa. Este procedimiento es el más efectivo y se recomienda en IMC mayor a 50 kg/m². Se ha informado pérdida de 70% del exceso de peso a 24 meses (3,6). Sin embargo, los efectos adversos asociados como la desnutrición y las deficiencias vitamínicas, así como su complejidad técnica han limitado su uso.

RESULTADOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

Mediante la cirugía bariátrica se produce una pérdida de 50 a 80% del exceso de peso, dependiendo del procedimiento. En una revisión de la base de datos Cochrane

se demostró que la cirugía bariátrica es el método más efectivo para bajar de peso y mantener la pérdida a largo plazo en pacientes con obesidad mórbida.

Diabetes tipo 2

En varios estudios se ha observado remisión de diabetes entre el 45 y el 100% de los pacientes operados dependiendo el tipo de cirugía. El procedimiento más efectivo es el BPD-DS (95.1% de resolución), seguido por el BGYR (80.3%), MG (79.7%) y BGA (56.7%). En un estudio prospectivo, observacional, la tasa de remisión fue de 75% a los 2 años, 62% a los 6 años y 51% a los 12 años; el porcentaje de pacientes con remisión a 12 años de la enfermedad fue mayor en el grupo sin tratamiento médico (73%), comparado con medicamentos orales (56%) o insulina (16%) (7). En otra cohorte observacional se identificó una tasa de remisión de 94.5 casos por 1000 pacientes al año en el grupo de intervención quirúrgica comparado con 4.9 en los controles (8). Estas observaciones concuerdan con un metaanálisis que registró una remisión de la enfermedad mayor en el grupo de cirugía bariátrica comparada con el de tratamiento farmacológico (63.5% vs 15.6%) en el seguimiento a 5 años (9). Existe también evidencia acerca de un mejor control glucémico (hemoglobina glucosilada \leq 7%) en el grupo quirúrgico (10). La reducción de la glucemia se traduce en una reducción del 48% y del 79% en el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares, respectivamente, en un seguimiento de 5 a 15 años (9).

Finalmente, en otro metaanálisis, las mayores tasas de remisión se observaron en pacientes sometidos a BPD-DS (89%), seguido de BGYR (77%), BGA (62%) y MG (60%) (11, 12).

Hipertensión arterial

En las dos primeras semanas postquirúrgicas ocurre una disminución significativa en la presión arterial media (13). Los pacientes con HAS disminuyen el número de medicamentos después de la cirugía bariátrica (10). Se han informado tasas de remisión de 65% en el seguimiento a 1 año, 42% a los 6 años y de 36% a los 12 años (7, 14).

Dislipidemia

Existen tres variables que contribuyen de manera importante a la dislipidemia: concentraciones plasmáticas bajas de HDL y elevadas de LDL y triglicéridos; la tasa de remisión informada para cada uno de estos componentes al seguimiento de 12 años es de 82, 59 y 94%, respectivamente (7).

Enfermedad cardiovascular

Los beneficios de la cirugía bariátrica en diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia se traducen en reducciones en eventos cardiovasculares y mortalidad (15). A los 6 años se observaron reducciones cercanas al 50% en el riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca en comparación con los controles (16). En aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada al momento de la intervención, se observó mejoría sintomática, disminución en el remodelamiento cardíaco y una mejoría en la relajación miocárdica (17).

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El número de pacientes que requerían CPAP disminuyó hasta un 60% (18), y en el resto los requerimientos fueron menores (19).

Cáncer

Se ha identificado una disminución de 33% en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica. La disminución del riesgo fue de 41% cuando se analizaron solo las neoplasias asociadas con obesidad, como cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, cáncer endometrial y cáncer de colon (20).

La cirugía bariátrica está asociada a mejores desenlaces en enfermedad renal crónica (21), disminución de albuminuria (22, 23), mejoría en esteatohepatitis no alcohólica (24) y osteoartritis (25).

BENEFICIOS EN LA DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD

La obesidad mórbida incrementa el riesgo de mortalidad. Las comorbilidades asociadas a un peor pronóstico parecen ser la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño, además de un IMC alto y la edad avanzada al diagnóstico. En un estudio en 187,061 pacientes con obesidad mórbida se observó que la cirugía disminuyó en 51% la mortalidad (HR: 0.487) (26). En un análisis de la Encuesta de Salud y Nutrición de Estados Unidos se estimó que, considerando la prevalencia de obesidad grado 2, la cirugía bariátrica podría ser responsable de una disminución del 6-7% en la mortalidad en la población general en el periodo de 1999-2014; además, se proyectó que en el 2020 la disminución de la mortalidad podría ser hasta del 8 a 10% (27).

Finalmente, en una cohorte de 159,000 pacientes con obesidad mórbida y diabetes, se observó que la cirugía bariátrica estaba asociada a un incremento en la esperanza

de vida (28). Este tipo de hallazgos deben ser explorados con mayor detenimiento en futuros estudios y ser tomados a consideración al momento de elegir a los pacientes.

BENEFICIOS EN CALIDAD DE VIDA

Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen una mejoría significativa en la calidad de vida y bienestar general (10). En un estudio de seguimiento a 8 años, se observó una mejoría estadística y clínicamente significativa en los seis componentes del cuestionario Laval, que incluyen: sintomatología, actividad/movilidad, higiene y vestimenta personal, emocional, interacciones sociales, vida sexual (29).

BENEFICIOS EN COSTOS EN SALUD

En un modelo estadístico realizado en Estados Unidos, se comparó la relación costo-beneficio en cuanto al precio y los años ganados ajustados a calidad de vida (QALY) dependiendo del tipo de cirugía. En este estudio se identificó que la relación más favorable de costo-beneficio se dio con el BGYR con 17.07 QALY y \$138,632, seguido de la MG (16.56 QALY; \$138,925), BGA (16.10 QALY; \$135,923) y manejo no quirúrgico (15.17 QALY; \$128,284) (30). En general, el BGYR es el procedimiento con mejor perfil costo-beneficio, con excepción del grupo de pacientes con IMC 35-39.9, en los cuales se observó una mayor ganancia de QALY y reducción de costos con MG. La reducción de costos asociado a la cirugía bariátrica también ha sido observada en estudios de países europeos, los cuales además señalan que este beneficio disminuye a medida que se retrasa la cirugía (31, 32).

Complicaciones

La mortalidad de los procedimientos restrictivos y malabsortivos en los primeros 30 días va de 0.30% a 0.76% que es muy similar a la de una colecistectomía laparoscópica (0.3% a 0.6% en EU). Esta disminuye en centros especializados donde el cirujano es experto. La curva de aprendizaje va de 100 a 150 procedimientos realizados como cirujano y supervisado por un cirujano experto (6).

Complicaciones a corto plazo

Entre las complicaciones tempranas la más frecuente es la fuga de anastomosis. Sucede entre el 0-4% de los pacientes y tiene riesgo de sepsis grave. La fuga de la línea de grapas de la MG se presenta en el 2% de los pacientes y puede persistir durante meses.

En el caso de hemorragia endoluminal, la evaluación endoscópica es de primera elección. Los eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) son frecuentes en cualquier cirugía realizada en pacientes obesos y

pueden prevenirse con deambulaci3n temprana y anticoagulaci3n profil3ctica (6). La rabdomiolisis solo se ha descrito en pacientes en posici3n de litotomía con tiempos quirúrgicos prolongados (33).

Complicaciones a largo plazo

La más frecuente (1-10%) es obstrucci3n intestinal que se debe principalmente a hernias internas, úlceras marginales o estenosis de la anastomosis. El prolapso y la erosi3n de la banda gástrica exigen el retiro de la misma.

Las complicaciones relacionadas con deficiencia de vitaminas no deben presentarse con un adecuado seguimiento posoperatorio.

CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL ADOLESCENTE

Actualmente vivimos una epidemia de obesidad mundial. En México, durante el 2012, se registr3 una prevalencia de obesidad de 13.3% en los adolescentes (34). El tratamiento más comú para la p3rdida de peso en ni os y adolescentes es la intervenci3n en el estilo de vida; sin embargo, la evidencia demuestra que la efectividad de ésta es mínima (35). En un ensayo clínico aleatorizado, con seguimiento a 3 a os, se observ3 una disminuci3n de 20 kg/m² en el IMC y altas tasas de remisi3n de diabetes mellitus tipo 2 (95%) e hipertensi3n arterial (80%) (36). Estos hallazgos son consistentes con los informados en metaanálisis y revisiones sistemáticas (35, 37). Aún se necesita más informaci3n sobre los desenlaces a largo plazo, particularmente en las deficiencias nutricionales y reintervenciones; sin embargo, los resultados a mediano plazo apuntan a que la cirugía bariátrica es una alternativa segura para este grupo de pacientes.

CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL ADULTO MAYOR

En los últimos a os se ha incrementado el número de pacientes mayores a 60 a os que se someten a este procedimiento. La evidencia disponible muestra que en esta edad existe un mayor número de comorbilidades en comparaci3n con personas menores de 60 a os a pesar de esto, la tasa de mortalidad y de complicaciones perioperatorias no parece ser diferente entre ambos grupos de edad (38, 39). El adulto mayor debe ser sometido al mismo abordaje prequirúrgico para establecer su elegibilidad, puesto que la edad, por sí sola, no debe ser el ú nico factor al tomar esta decisi3n (40).

SEGUIMIENTO

El seguimiento postoperatorio debe realizarse por un equipo multidisciplinario con biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de hierro, ácido

fólico, Vitamina B₁₂ y pruebas de función hepática con el fin de realizar acciones necesarias para prevenir deficiencias de vitaminas y oligoelementos. Se debe citar al paciente a la semana y a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses postquirúrgicos. A partir del año se deben realizar evaluaciones semestrales y después de los 5 años al menos una revisión anual (6).

CONCLUSIONES

La cirugía es el tratamiento más efectivo para la obesidad mórbida, siendo el BGYR el procedimiento de elección debido a sus efectos inmediatos y a largo plazo en el control del peso, además de sus efectos metabólicos. La importancia de realizar una evaluación prequirúrgica integral tiene efecto directo sobre el desenlace a largo plazo. El seguimiento estrecho del paciente postoperado puede disminuir la incidencia de complicaciones.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (2017). Sobrepeso y Obesidad. Recuperado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Instituto Mexicano para la Competitividad (2015). Kilos de más pesos de menos: Los costos de la obesidad en México. Recuperado de http://imco.org.mx/wp-content/uploads/2015/01/20150127_ObesidadEnMexico_Documento-Completo.pdf.
3. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:160-9.
4. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(8) 465-77.
5. Dornelles A, Blessmann M. Skin changes after bariatric surgery. *An Bras Dermatol*. 2015 Apr. 90(2): 157-156.
6. orres- Villalobos G, González LAM, Hamdan N, Ikramuddin S. Cirugía bariátrica. En: Villalobos J, Valdovinos M, Olivera M, et al, editor(es). *Principios de Gastroenterología*. Quinta Edición. Ciudad de México: Méndez Editores. 2015, pp 851-7.
7. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1143-1155.
8. Sheng B, Truong K, Spitler H, et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 2017; 27(10):2724-2732.
9. Yska JP, van Roon EN, de Boer A, et al. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients After Different Types of Bariatric Surgery: A Population-Based Cohort Study in the United Kingdom. *JAMA Surg* 2015; 150(12):1126-33.

10. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes: 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376(7):641-651.
11. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, et al. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg* 2015; 261(3):459-67.
12. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2016; 39(1):166-74.
13. Hawkins DN, Faler BJ, Choi YU, et al. Time Course of Blood Pressure Decrease After Bariatric Surgery in Normotensive and Hypertensive Patients. *Obes Surg* 2018.
14. Flores L, Vidal J, Canivell S, et al. Hypertension remission 1 year after bariatric surgery: predictive factors. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10(4):661-5.
15. Gaeta M, Rausa E, Malavazos AE, et al. Bariatric Surgery to Reduce Mortality in US Adults. A Public Health Perspective from the Analysis of the American National Health and Nutrition Examination Survey Linked to the US Mortality Register. *Obes Surg* 2018; 28(4):900-906.
16. Vest, AR. Has the Time Come to Be More Aggressive With Bariatric Surgery in Obese Patients With Chronic Systolic Heart Failure? *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15(3):171-180.
17. Mikhalkova D, Holman SR, Jiang H, et al. Bariatric Surgery-Induced Cardiac and Lipidomic Changes in Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26(2):284-290.
18. Auclair A, Biertho L, Marceau S, et al. Bariatric Surgery-Induced Resolution of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Modulation of Body Fat, Ectopic Fat, Autonomic Nervous Activity, Inflammatory and Adipokine Profiles. *Obes Surg* 2017; 27(12):3156-3164.
19. Priyadarshini P, Singh VP, Aggarwal S, et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome in morbidly obese patients. *J Minim Access Surg* 2017; 13(4):291-295.
20. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, et al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg* 2017.
21. Friedman AN, Wahed AS, Wang J, et al. Effect of Bariatric Surgery on CKD Risk. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(4):1289-1300.
22. Kim EY, Kim YJ. Does bariatric surgery really prevent deterioration of renal function? *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12(4):856-861.
23. Park S, Kim YJ, Choi CY, et al. Bariatric Surgery can Reduce Albuminuria in Patients with Severe Obesity and Normal Kidney Function by Reducing Systemic Inflammation. *Obes Surg* 2018; 28(3):831-837.
24. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149(2):379-88.
25. Chen SX, Bomfim FA, Youn HA, et al. Predictors of the effect of bariatric surgery on knee osteoarthritis pain. *Semin Arthritis Rheum* 2018.

26. Moussa OM, Erridge S, Chidambaram S, et al. Mortality of the Severely Obese: A Population Study. *Ann Surg* 2018.
27. Gaeta M, Rausa E, Malavazos AE, et al. Bariatric Surgery to Reduce Mortality in US Adults. A Public Health Perspective from the Analysis of the American National Health and Nutrition Examination Survey Linked to the US Mortality Register. *Obes Surg* 2018; 28(4):900-906.
28. Schauer DP, Arterburn DE, Livingston EH, et al. Impact of bariatric surgery on life expectancy in severely obese patients with diabetes: a decision analysis. *Ann Surg* 2015; 261(5):914-9.
29. Biron S, Biertho L, Marceau S, et al. Long-term follow-up of disease-specific quality of life after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14(5):658-664.
30. Alsumali A, Eguale T, Bairdain S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *Obes Surg* 2018.
31. Borisenko O, Mann O, Duprée A. Cost-utility analysis of bariatric surgery compared with conventional medical management in Germany: a decision analytic modeling. *BMC Surg* 2017; 17:87.
32. Borisenko O, Lukyanov V, Ahmed AR. Cost-utility analysis of bariatric surgery. *Br J Surg* 2018.
33. Torres-Villalobos G, Kimura E, Mosqueda JL, García-García E, et al. Pressure-induced rhabdomyolysis after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2003. 13(2); 297-301.
34. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
35. Pedroso FE, Angriman F, Endo A, et al. Weight loss after bariatric surgery in obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14:413-422.
36. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med* 2016; 374:113-23.
37. Shoar S, Mahmoudzadeh H, Naderan M, et al. Long-Term Outcome of Bariatric Surgery in Morbidly Obese Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis of 950 Patients with a Minimum of 3 years Follow-Up. *Obes Surg* 2017; 27:3110-3117.
38. Mackay B, Zhou L, Schroeder D. Laparoscopic gastric bypass surgery: a safe and effective operation for the ≥ 60 s? *ANZ J Surg* 2018; 88:296-300.
39. Giordano S, Victorzon M. Bariatric surgery in elderly patients: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015; 10:1627-35.
40. Quirante FP, Montorfano L, Rammohan R, et al. Is bariatric surgery safe in the elderly population? *Surg Endosc* 2017; 31:1538-1543.

ALTERACIONES FISIOLÓGICAS Y METABÓLICAS DE LA CIRUGÍA DIGESTIVA

Dr. Diego Arenas Moya¹, M. en Nut. Clin. Alejandra Plascencia Gaitán², Lic. Nut. Denisse Ornelas Camacho³

¹Presidente del Colegio Mexicano de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional, Secretario de FELANPE, Director de la sección iberolatinoamericana (ILAS) de ASPEN, Director de Medicina Funcional y Nutrición Clínica en SANVITE, Guadalajara, Jalisco.

²Jefe de Nutrición Clínica en SANVITE, Guadalajara, Jalisco.

³Adscrita al servicio de Nutrición Clínica en SANVITE, Guadalajara, Jalisco.

EL INTESTINO COMO ÓRGANO MULTIFUNCIONAL

Tradicionalmente, el aparato digestivo era visto como un órgano que se encarga de funciones generales como la digestión de alimentos, absorción de nutrientes y eliminación de residuos alimenticios; sin embargo, actualmente se ha visualizado que tiene un papel más importante en la función y homeostasis del organismo, y como ejemplo se considera como un segundo sistema nervioso, por la gran cantidad de terminaciones nerviosas del sistema nervioso entérico. El aparato sistema digestivo se encuentra conectado directamente con el sistema nervioso central a través del nervio vago, ruta principal que utiliza la microbiota intestinal para transmitir información al cerebro. Incluso, el intestino envía más información al cerebro que vice versa; por ende los problemas en el intestino pueden impactar directamente en la salud neurológica, y se han ligado entidades como neuropatías, enfermedades crónico-degenerativas y alteraciones metabólicas principalmente por el papel de la microbiota (1-3).

Una de las nuevas epidemias del siglo XXI se relaciona a los trastornos relacionados con el estrés que implica alteraciones sistémicas, incluida la alteración de la comunidad microbiana intestinal. Actualmente existe mayor información sobre las supuestas conexiones entre la microbiota, la inmunidad, la función neural y el comportamiento y el potencial de señalización del intestino inducida por la microbiota para modular el impacto del estrés sobre el comportamiento del huésped y la inmunorregulación.

Los últimos estudios demuestran que a pesar de la complejidad de la microbiota intestinal, la exposición a una única cepa microbiana puede proteger contra ciertos efectos inducidos por el estrés y las alteraciones inmunes. En un estudio realizado por Bharwani en ratones C57BL, 6 machos fueron tratados por vía oral durante 28 días con *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1TM) y fueron sometidos a factores de estrés crónicos y se encontró que el tratamiento con JB-1 disminuyó el comportamiento similar al de la ansiedad inducida por el estrés y moduló el efecto del estrés sobre los

metabolitos fecales con propiedades neuroactivas e inmunomoduladoras, mientras que las alteraciones de la microbiota relacionadas con el estrés persistieron en ratones tratados con placebo durante 3 semanas después del cese del estrés (4).

Las neuronas intestinales son incluso capaces de producir neurotransmisores como la serotonina. De hecho, su mayor concentración se encuentra en el tracto digestivo, por lo que se piensa la modificación intestinal puede estar relacionada con el control del estado de ánimo, depresión y agresión (5).

Las bacterias, los hongos, los virus y otros microorganismos que componen la microbiota superan 10 a 1 al número de células totales del organismo y cada vez se vuelve más claro que estos desempeñan un papel sumamente importante en nuestra salud física, digestiva, fisiológica, metabólica y mental.

Entendiendo la multifuncionalidad del tracto gastrointestinal en la regulación general del organismo, se describirán algunos procedimientos quirúrgicos del aparato digestivo y su efecto en los cambios fisiológicos, metabólicos, hormonales y en la microbiota, con la intención de profundizar en la comprensión de las repercusiones fisiológicas o metabólicas de estos procedimientos, que en muchas ocasiones van más allá de la mera afectación de los procesos digestivos.

A. CIRUGÍA PANCREÁTICA Y DE VÍAS BILIARES

La desnutrición es una situación muy común en el paciente sometido a cirugía de páncreas y vías biliares, esto debido al compromiso en las funciones exocrinas y endocrinas, hipermetabolismo e hipermetabolismo, así como la ingestión disminuida de alimentos que se agudiza en el periodo post quirúrgico debido a los cambios fisiológicos y metabólicos que se condicionan, por lo que reconocer y entender dichas modificaciones será fundamental para establecer estrategias funcionales que mejoren la calidad de vida de estos pacientes (6).

Dependiendo de la patología de base se definirá la localización y la longitud de la resección pancreática, por lo que describiremos a continuación diferentes estrategias quirúrgicas y su impacto fisiológicos o metabólicos.

1. Pancreatoduodenectomía con linfadenectomía extendida

Este tipo de procedimiento quirúrgico es el de elección para el carcinoma de cabeza de páncreas, en el que se realiza su extracción, en conjunto con el duodeno y el conducto biliar común distal. Las principales complicaciones inmediatas de esta cirugía son la fístula pancreática, el vaciamiento gástrico retardado y la diarrea, y a largo plazo el desarrollo de diabetes mellitus e hígado graso.

Vaciamiento gástrico retardado

La pancreatoduodenectomía produce la pérdida de marcapaso gástrico debido a la eliminación de las células intersticiales de Cajal. Esto, junto con las consecuencias fisiológicas de la resección pancreática y la derivación biliar y pancreática, podría producir estasis gástrica postoperatoria. El grado de la misma se clasifica de acuerdo a los días de duración de los síntomas (intolerancia a la vía oral, vómito, distensión abdominal y necesidad de procinéticos). El grado A dura de 4 a 7 días, el grado B de 8 a 14 días y el grado C cuando es mayor a 14 días. Generalmente el uso de una terapia nutricia especializada se vuelve imprescindible en los grados B y C.

La resolución aguda de este tipo de alteración fisiológica implica la colocación de un acceso nasogástrico con el objetivo de descomprimir y aminorar los síntomas digestivos, así como el empleo de fármacos que imitan la función de hormonas gastrointestinales implicadas en las contracciones gástricas, *motilin like*; sin embargo se ha visto que una estrategia que ha disminuido el desarrollo de volumen gástrico residual es la implementación del protocolo multidisciplinario de rápida rehabilitación postquirúrgica o recuperación quirúrgica acelerada (*fast track*, ERAS, ACERTO) donde se involucran acciones de anestesia y manejo del dolor, quirúrgicas, de rehabilitación física, manejo hídrico intravenoso y nutricional eliminando el tradicional ayuno prequirúrgico de 12 a 14 horas y se realizan tres acciones principales; la primera consta en que el paciente puede consumir una cena normal hasta 6 horas previas a la cirugía, la segunda consiste en la administración de cargas de hidratos de carbono provenientes de maltodextrinas (100 g 12 horas antes y 50 gramos 2 horas prequirúrgicas) y la última el inicio rápido de la vía oral en el postquirúrgico (aun en ausencia de ruidos peristálticos). Al respecto, un estudio reciente de DiCarlo detectó un volumen gástrico residual en el 14% de los pacientes incluidos en un protocolo de "recuperación acelerada" frente al 24% con el manejo tradicional (7).

Diarreas graves

La disección circunferencial del plexo nervioso alrededor de la arteria mesentérica superior durante la resección pancreática con linfoadenectomía extendida puede traer como resultado diarrea grave, desnutrición y deterioro en la calidad de vida postoperatoria. Esto es una consecuencia de la pérdida del nervio extrínseco del intestino delgado que regula su motilidad, a través de la pérdida de los efectos inhibitorios tónicos de los nervios simpáticos sobre la función gastrointestinal. El otro factor que predispone a la diarrea está relacionado con el equilibrio homeostático alterado del transporte iónico intestinal, una anomalía fisiológica que favorece la secreción, por lo que se consideran diarreas de tipo secretor. En la mayoría de los casos, la diarrea puede ser tan grave que los pacientes desarrollan desnutrición grave en los días postoperatorios. La pancreatectomía total y la denervación intestinal

pueden causar anomalías fisiológicas severas, manifestadas por una función intestinal agudamente alterada (8).

Diabetes mellitus

Es una consecuencia importante en pacientes con pancreatometía total. Se caracteriza por un perfil de glucosa en sangre similar al de los pacientes con diabetes mellitus tipo I: hiperglucemia posprandial y retraso en la disminución de la glucemia; sin embargo, también desarrollan marcada hipoglucemia, caracterizada por disfunción cerebral y coma, por lo que es extremadamente importante que los pacientes lleven un control estricto de su glucemia con la administración de dosis diarias y pequeñas de insulina (menores que los pacientes con diabetes tipo I), según sea necesario. El papel del glucagón en el mantenimiento de las concentraciones de glucosa está bien establecido. Muchos estudios han demostrado claramente que está ausente o notablemente reducido en pacientes con pancreatometía total y presentan una respuesta hiperglucémica exagerada a la administración de glucagón, lo que sugiere que la deficiencia crónica de glucagón aumenta la sensibilidad al glucagón exógeno. Por lo tanto, la desregulación de la producción hepática de glucosa podría ser una causa de hipoglucemia frecuente en estos pacientes (9).

Hígado graso

La acumulación de lípidos en el hígado representa un hallazgo infrecuente pero preocupante en pacientes con pancreatometía total. Se ha sugerido que la diabetes no controlada, la pérdida de peso y la malabsorción podrían ser los principales factores contribuyentes. Sin embargo, el grado avanzado de la esteatosis hepática, incluso en pacientes con euglucemia, sugiere la coexistencia de mecanismos patogénicos adicionales (10).

2. Pancreatometía distal

Generalmente no se produce diarrea grave porque se conservan más de la mitad del plexo de la arteria celíaca, la arteria mesentérica superior y los ganglios bilaterales. En esta cirugía se puede conservar completamente el duodeno y la continuidad intestinal y, por tanto, la absorción. La función digestiva se mantiene gracias a la funcionalidad exócrina del páncreas remanente.

3. Pancreatometía media

Conserva el parénquima pancreático activo y reduce el riesgo de insuficiencia pancreática. Se ha demostrado que, en comparación con otras pancreatometías, el tiempo quirúrgico de esta operación es significativamente más corto, aunque con una mayor formación de fístulas.

4. Pancreatectomía total

Da como resultado la ausencia de función tanto endocrina (secreción de insulina y glucagón) como exócrina. Está bien establecido que la administración concomitante de insulina y glucagón y el mantenimiento de una relación fisiológica insulina/glucagón son extremadamente importantes para mejorar el metabolismo energético y mantener un estado nutricional adecuado después de la pancreatectomía total (11). La insuficiencia exocrina del páncreas es una consecuencia importante del cáncer de páncreas y de la pancreatectomía total, aunque esta alteración no es exclusiva de este tipo de resecciones debido a que también se manifiesta clínicamente cuando la función pancreática residual es del 10 al 15 %, por lo que se podría presentar en cualquier otra de las cirugías ya mencionadas. Como consecuencia los pacientes pueden cursar con un síndrome malabsortivo de grasas que se caracteriza principalmente por dolor abdominal, esteatorrea y pérdida de peso que de manera crónica conduce a una desnutrición grave con deficiencia de micronutrientes (principalmente liposolubles como la vitamina D), zinc y selenio.

La dosis estándar de suplementación de lipasa en cada comida es de 1 a 3 comprimidos de 40,000 UI y de 1 a 2 tabletas de 25,000 IU en cada colación. Aún con suplementación adecuada, el 30% continúa con esteatorrea debido a acidez gástrica que llega a inactivar las enzimas administradas, por lo que se sugiere usar comprimidos con capa entérica resistentes a la acidez y el uso de inhibidores de bomba de protones; y por sobrecrecimiento bacteriano, ya que las bacterias desconjugan los ácidos biliares con la consecuente falta de formación de micelas y, por ende, disminución de la absorción de lípidos que finalmente produce esteatorrea (12).

Deficiencia de vitaminas secundarias a la cirugía de páncreas

La deficiencia de vitaminas liposolubles como la vitamina D es muy común en este tipo de pacientes, principalmente por la insuficiencia enzimática existente y la disminución en el consumo de grasas en la alimentación, por lo que se recomienda la medición de la 25-hidroxi-vitamina D en sangre y mediante suplementación alcanzar valores de 30 a 60 ng/mL. La deficiencia de vitamina K puede ser evaluada indirectamente mediante el análisis del International Normalized Ratio (INR por sus siglas en inglés) o índice internacional normalizado. Desafortunadamente la medición de vitamina A y E no es accesible en la práctica clínica; sin embargo la suplementación de ambas resulta fundamental (12).

Terapia nutricia parenteral en cirugía de páncreas y vías biliares

De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) los candidatos a recibir una terapia nutricional endovenosa son aquéllos que no pueden lograr cubrir su requerimiento a través de la vía oral o enteral por varias razones. Teniendo en cuenta el hecho de que la alimentación preoperatoria es un índice pronóstico importante para la supervivencia postoperatoria, la evaluación precisa del estado nutricional y el apoyo nutricional inmediato son elementos importantes para optimizar resultados clínicos. Un estudio de fase II realizado por Pelzer U examinó el impacto de la nutrición parenteral mixta (oral + parenteral) en 32 pacientes ambulatorios con cáncer de páncreas avanzado y caquexia progresiva mediante análisis de impedancia bioeléctrica durante 18 semanas. Se observó un beneficio significativo en el 84% de los pacientes, mientras que el 43,7% de los pacientes mejoraron o se mantuvieron estables (13).

Desde hace muchos años no se recomendaba el uso de nutrición parenteral postoperatoria en forma rutinaria después de la cirugía pancreática mayor; sin embargo, las evidencias científicas continúan mostrando lo contrario. En un estudio realizado por Brennan los pacientes fueron aleatorizados para recibir nutrición parenteral adyuvante. Los pacientes con mayor beneficio y mejores resultados fueron aquéllos que recibieron nutrición parenteral versus los que no. El régimen terapéutico aumentó la síntesis de proteínas, mejoró la función inmune y disminuyó la tasa de enfermedades infecciosas postoperatorias. La nutrición parenteral domiciliaria también es factible en algunos pacientes y mejora la calidad de vida y la composición corporal, además de prolongar la supervivencia; está indicada en pacientes con cáncer de páncreas con imposibilidad de usar la vía oral y que, en consecuencia, tienen un riesgo significativo de muerte por inanición antes de la diseminación tumoral (14).

Terapia nutricia enteral en cirugía de páncreas y vías biliares

En muchos casos de pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía se utiliza la terapia nutricia enteral en la que varían la forma de administración, el tipo de fórmula y el uso de inmunonutrición (ω -3, glutamina y arginina). Al parecer la nutrición enteral adicionada de proteínas y triglicéridos de cadena media mejora la concentración plasmática de proteínas y prealbúmina y reduce la duración de la hospitalización en comparación con una nutrición enteral adicionada sólo con proteínas. Sin embargo, la adición de ácidos grasos ω -3 mejora el resultado en muchos parámetros clínicos y funcionales bioquímicos.

Con respecto a la forma de administración cíclica versus continua después de la pancreatoduodenectomía conservadora del píloro, los datos arrojan que la nutrición enteral cíclica se asocia con una menor duración de la hospitalización y estancia

hospitalaria y una más pronta reinstauración de la vía oral. En un ensayo prospectivo aleatorizado realizado por Berge Henegouwen se comparó la nutrición enteral postoperatoria continua (24 horas) versus cíclica (18 horas) administrada a través de una yeyunostomía en 30 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias en el número de días de intubación; sin embargo, el número medio de días hasta la reanudación en la dieta normal fue significativamente menor en los pacientes que recibieron nutrición enteral cíclica que cuando la recibieron continua. Además, en pacientes cíclicos, la concentración de colecistocinina en plasma en ayunas aumentó significativamente después de comenzar la nutrición enteral, mientras que en pacientes continuos, no cambió durante la prueba, por lo que la alimentación cíclica se puede considerar la indicada en este tipo de pacientes (15).

B. SEPSIS ABDOMINAL Y ABDOMEN ABIERTO

Se entiende como sepsis abdominal a la respuesta sistémica inflamatoria ocasionada por un proceso infeccioso inicialmente localizado en los órganos de la cavidad abdominal, a diferencia de otras localizaciones de foco séptico. En la mayoría de los casos el control de la afectación y de la fuente de infección se realiza de manera quirúrgica, con necesidad de dejar el abdomen abierto, técnica que consiste en el cierre diferido de la cavidad abdominal posterior a una laparotomía. Existen varias alternativas para cubrir las vísceras, además de mallas especiales pueden usarse opciones como el parche Wittmann, la bolsa de Bogotá o el sistema VAC (16).

Entre los órganos afectados por la sepsis está el intestino y su función de barrera intestinal, que puede verse modificada por los cambios fisiopatológicos propios del foco séptico o el tratamiento médico utilizado desde antibioticoterapia hasta ayuno quirúrgico (17). A continuación, se harán algunas consideraciones sobre el efecto de la sepsis en la barrera intestinal, la digestión y absorción, la alteración de la función inmune y la secreción neuroendócrina.

Barrera intestinal y microbiota

Durante el proceso séptico ocurren muchos cambios en la fisiología intestinal y la composición de la microbiota, ya sea por factores extrínsecos como los antibióticos y el uso de nutrición parenteral, o por factores intrínsecos como inflamación sistémica y fuga intestinal. También la hipoxia y la disfunción microcirculatoria alteran la barrera intestinal contribuyendo a perpetuar la sepsis debido a la liberación de bacterias y mediadores tóxicos. Durante la sepsis el epitelio intestinal se vuelve hiperpermeable, lo que da como resultado la translocación bacteriana y la fuga de la microbiota a la circulación sistémica, lo que contribuye a la perpetuación de la sepsis y a un mayor

número de complicaciones. Se cree que la sepsis induce a disbiosis, lo que compromete la integridad epitelial de la barrera intestinal; como resultado, las señales proliferativas se entremezclan con señales inhibitorias lo que sugiere que el microbioma, el intestino y la compleja red de células y bacterias son el centro de la respuesta inmunitaria durante y después de la sepsis. La disbiosis, simultáneamente con el daño a la mucosa y el sobrecrecimiento bacteriano pueden alterar la función del sistema inmunitario, generando una respuesta inmune exacerbada mediada por citocinas (17). De igual manera la pérdida de integridad de la barrera epitelial durante la sepsis produce ambientes mixtos de citocinas que interfieren en el funcionamiento normal de las células T, lo que promueve la apoptosis y el estrés oxidativo (18).

Los mecanismos causales detrás de estas alteraciones no se han dilucidado completamente, pero es probable sean el resultado de los efectos perjudiciales de la enfermedad en sí misma, así como de las intervenciones durante su atención clínica. También pueden ser atribuibles a factores como la lesión hipóxica y la inflamación, la dismotilidad intestinal, la alteración de la integridad epitelial, los cambios en los valores de pH intraluminal, el tratamiento con vasopresores, inhibidores de la bomba de protones y opioides y la alimentación enteral o parenteral. Entre las posibles consecuencias relacionadas a la disbiosis durante la sepsis se encuentran la disminución sistémica de la concentración de ácidos grasos de cadena corta, el potencial incremento en el riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, la translocación bacteriana en la circulación sistémica y linfática, la reducción de la modulación inmune y el incremento potencial del riesgo de sepsis (19).

La antibioticoterapia es uno de los tratamientos específicos para la sepsis, y desde hace tiempo se sabe que la administración de antibióticos tiene efectos perjudiciales sobre las bacterias que habitan en el intestino: desde una diarrea, hasta colitis pseudomembranosa, potencialmente mortal. Estudios recientes han demostrado que el uso de antibióticos afecta significativamente el microbioma intestinal al disminuir la diversidad microbiana (20).

Otra teoría acerca de las razones por que la función de barrera intestinal se afecta durante la sepsis es la generación masiva de radicales libres por el uso de terapias farmacológicas (21).

Digestión y absorción

La sepsis, además de alterar la permeabilidad de la barrera intestinal, afecta directamente la capacidad de digestión y absorción de nutrimentos, específicamente de los aminoácidos, lo que contribuye a la morbimortalidad. El proceso de transporte de nutrimentos requiere energía disponible. En la sepsis el transporte de aminoácidos a través del borde de cepillo en yeyuno e íleon está disminuido debido a la reducción

de los transportadores de membrana por efecto de las endotoxinas, citocinas y polipéptidos derivados de la inflamación difusa (19).

Función inmune

El estado alterado del microbioma, frecuentemente llamado patobioma, puede predisponer a un estado de inmunosupresión que contribuye a la perpetración de la sepsis o a la presentación de un segundo proceso infeccioso. La influencia de la microbiota intestinal no está restringida al intestino, ya que juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica, proporcionando efectos protectores para los mecanismos de defensa del huésped contra los patógenos locales y sistémicos. También desempeña una función inmune importante al influir en la respuesta de las células CD4 y la homeostasis de su proliferación que se relaciona con la integridad funcional de la barrera epitelial y el equilibrio entre la microbiota normal y los organismos patógenos que habitan el intestino, mismos que se alteran durante la sepsis (17).

Otro de los fenómenos muy recurrentes en los pacientes con sepsis es la isquemia y reperfusión esplénica, que incrementa exponencialmente la generación de estrés oxidativo y afecta la función de barrera del intestino y que, con el uso de antibióticos y antiácidos contribuyen a la proliferación de microbiota alterada. La isquemia activa los leucocitos de la mucosa intestinal, desencadena una cascada inflamatoria que daña la mucosa y la funcionalidad de la barrera y finalmente afecta la función inmune local y sus mecanismos extraintestinales asociados (20).

Diversos estudios discuten sobre la repercusión que tiene la disfunción de la barrera intestinal sobre la sepsis y viceversa. Liu encontró que durante la sepsis se lleva a cabo una destrucción significativa de linfocitos en el intestino y concluyó que esta supresión inmune inducida juega un papel importante en el desarrollo de la sepsis. Por lo tanto, se puede concluir que la sepsis es tanto una consecuencia como una causa de la disfunción de la barrera intestinal (21).

Hormonas y neurotransmisores

En algunos estudios se ha observado que en pacientes postoperados por sepsis abdominal aumenta la producción de ghrelina y leptina que correlaciona con el incremento de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) y PCR. Otros estudios, por lo contrario, demuestran que la concentración plasmática de ghrelina se reduce significativamente durante la sepsis y que su administración mejora la perfusión y la función de los órganos, por lo que formuló la hipótesis de que la ghrelina disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias en la sepsis por medio de la activación del nervio vago. No se puede asegurar que esta respuesta hormonal sea específica de la sepsis ya que también se observa un aumento significativo tanto de ghrelina

como de leptina durante una respuesta postoperatoria no complicada y también una disminución en la concentración de estas hormonas en pacientes sépticos sin intervención quirúrgica (18).

C. CIRUGÍA BARIÁTRICA

Los cambios estructurales y funcionales postquirúrgicos como las alteraciones en la absorción de nutrimentos están íntimamente relacionados con la secreción de incretinas y, por tanto, con la homeostasis energética después de la cirugía digestiva. Existen diferentes procedimientos de cirugía bariátrica que inducen una pérdida de peso sustancial y duradera tanto en el hombre como en roedores. Últimamente, estas intervenciones quirúrgicas también se han denominado “metabólicas” debido a los cambios metabólicos que se presentan más allá de la pérdida de peso corporal (22). Las intervenciones más populares en la actualidad son las bandas gástricas (BG), la gastrectomía vertical en manga (GVM) y el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR). Los efectos metabólicos de la cirugía bariátrica han sido atribuidos a los cambios en la secreción de péptidos gastroenteropancreáticos, aunque se han propuesto mecanismos adicionales, como las secreciones de hormonas intestinales, por lo que a continuación se describirá la función y alteración que produce la cirugía bariátrica en la secreción de cada una de ellas (23).

1. Alteraciones endócrinas secundarias a la cirugía bariátrica.

a. Gastrina

Es una hormona peptídica que estimula la secreción de ácido gástrico (HCl) por las células parietales del estómago y ayuda en la motilidad gástrica. Es liberado por las células G en el antro pilórico del estómago, el duodeno y el páncreas. La gastrina se une a los receptores de la colecistocinina B para estimular la liberación de histaminas en células tipo enterocromafines e induce la inserción de bombas $K^+ / H^+ ATPasa$ en la membrana apical de las células parietales (que a su vez aumenta la liberación de H^+ en la cavidad gástrica). Su liberación es estimulada por péptidos en la luz del estómago y además reduce el apetito. Después a la práctica de un BGYR, la secreción de gastrina postprandial disminuye desde las primeras 2 semanas postoperatorias hasta el primer año (24) y hay mayor tasa de proliferación celular en el epitelio del antro gástrico excluido junto con una reducción en el número de células G, motivo por el que hay una producción excesiva de ácido gástrico. Grong administró una comida mixta rica en proteínas en una cohorte de 20 pacientes mujeres operadas previamente con BGYR o GVM versus 13 controles mujeres y pudieron demostrar una disminución en la concentración de gastrina en el

BGYR, pero no en la GVM comparada con los controles. En pacientes con BG no se observan tampoco cambios en la concentración de gastrina en ayunas incluso 6 a 12 meses después de la cirugía (25).

b. Ghrelina

Es una hormona peptídica que funciona como un neuropéptido en el sistema nervioso central. Además de regular el apetito, la ghrelina juega un papel importante en la regulación de la distribución y la tasa de utilización de la energía (5). La concentración de ghrelina aumenta con el ayuno prolongado y cae drásticamente después de la ingestión de alimentos. El efecto de los procedimientos bariátricos parece tener efectos variables sobre la secreción de ghrelina, posiblemente debido al paso alterado de nutrientes ingeridos a través del fondo gástrico donde las células productoras de ghrelina se localizan predominantemente. Fruhbeck realizó un estudio en el que incluyeron a 24 hombres obesos: en 8 se colocó BG, en otros 8 se practicó BGYR y otros 8 realizaron modificaciones en su estilo de vida ($n=8$). Seis meses después, los pacientes con BG y los que realizaron modificaciones en su estilo de vida tuvieron una concentración similar de ghrelina plasmática, mientras que en los pacientes con BGYR ésta disminuyó significativamente (26). Dirksen siguió a 33 pacientes durante 12 meses después de BGYR y observó que la mayor pérdida de peso se asoció con un mayor grado de supresión de ghrelina posquirúrgica. En el caso de la GVM la disminución en la concentración de ghrelina puede deberse a la resección de esa parte del estómago donde la concentración de células secretoras de ghrelina es más alta (27).

c. Colecistocinina (CCK)

Es una hormona peptídica gastrointestinal sintetizada y secretada por células I en la mucosa duodenal. Se libera principalmente por estímulo de los aminoácidos y ácidos grasos, causa la liberación de las enzimas digestivas pancreáticas y de la bilis de la vesícula biliar, reduce el vaciamiento gástrico y suprime el apetito. Pocos estudios han examinado los cambios de CCK que ocurren después de otros procedimientos bariátricos. Mans mostró que la GVM aumenta la secreción de CCK y la saciedad en 8 pacientes con obesidad mórbida versus 16 controles (28) y Peterli lo confirmó, particularmente cuando se comparó a estos pacientes con los que se sometieron a BGYR. El efecto de la GVM en la secreción de CCK fue evidente una semana después de la cirugía y aumentó en magnitud durante el primer año (29).

d. Polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (PIG)

Es sintetizado por células K de la mucosa del duodeno y yeyuno. Al igual que el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), el PIG se asocia con un efecto insulínogénico después de la ingestión de glucosa oral; también se cree que tiene efectos significativos sobre el metabolismo de los ácidos grasos a través de la estimulación de la actividad de la lipoproteína lipasa de los adipocitos. El BGYR reduce la secreción de PIG postprandial debido a la restricción del paso de nutrientes a través del duodeno y yeyuno, y este efecto puede ser benéfico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debido a que se reduce el desgaste del páncreas remanente. Bunt evaluó los efectos de una prueba de comida mixta después de BG y BGYR y encontró una reducción significativa de PIG en el grupo operado con BGYR (30).

e. Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

Es producido y secretado por las células L enteroendocrinas intestinales y ciertas neuronas dentro del núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral al consumir alimentos. Junto con el PIG, el GLP-1 tiene capacidad de reducir la glucemia al estimular la secreción de insulina. Además de los efectos insulínotropos, el GLP-1 se ha asociado con numerosos efectos neuroreguladores, como la regulación del apetito al interactuar con las fibras nerviosas aferentes vagales. En roedores, la administración de GLP-1 parece activar las neuronas en el núcleo arcuato y el núcleo paraventricular para promover la saciedad. Aún no se conoce el mecanismo por el que la concentración posprandial de GLP-1 se incrementa después de la BG, GVM y BGYR, pero se cree que puede estar asociada al paso del bolo alimenticio menos digerido, más "intacto", al íleon. Aunque el efecto incretina inducido por el GLP-1 podría ser en parte responsable del mejoramiento de la intolerancia a la glucosa después de la cirugía bariátrica, se podría entonces esperar que el aumento de la secreción de insulina produzca un aumento de peso, en lugar de una pérdida de peso. El efecto inducido del GLP-1 con respecto a la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica sigue siendo poco conocido (31,32).

f. Péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2)

Es producido por la célula L intestinales endocrinas y por varias neuronas en el sistema nervioso central. El GLP-2 intestinal se secreta junto con GLP-1 luego de la ingestión de nutrientes y parece tener un papel en la estimulación de la hiperplasia de las células ileales y en la reducción de la apoptosis, motivo por el que se ha utilizado terapéuticamente en pacientes con síndrome de intestino corto. La evidencia sugiere que el GLP-2 aumenta postoperatoriamente y este cambio puede estar potencialmente relacionado con la estabilización

de la pérdida de peso, la disminución tardía de la diarrea y la malabsorción, la compensación parcial de los daños al metabolismo mineral óseo, la minimización de las consecuencias del sobrecrecimiento bacteriano y la regulación de aspectos de la regulación de la saciedad.

En un estudio realizado en humanos por Cazzo se observó un aumento significativo en la concentración posprandial de GLP-2 después de bypass gástrico (33).

g. Péptido pancreático YY (PYY)

Es secretado por las células L enteroendócrinas en el intestino delgado distal y el colon en respuesta a la alimentación. Dentro de sus muchos efectos se incluyen el retraso del vaciamiento gástrico, la reducción en la producción de insulina postprandial y la alteración de la motilidad colónica, pero su función principal es regular el hambre a nivel hipotalámico. Se ha encontrado una mayor concentración de este péptido en pacientes con bypass gástrico (34).

h. Insulina

Regula el metabolismo de hidrato de carbonos, grasas y proteínas promoviendo después de su digestión su absorción (especialmente de glucosa) y captación por los adipocitos, el hígado y el músculo esquelético. La función de las células β mejora pronto después del BGYR y la GVM. En individuos tolerantes a la glucosa, la respuesta insulínica a una comida mixta disminuye después de la pérdida de peso resultante tras la práctica de BG, GVM o BGYR. Específicamente, el perfil de la curva de insulina cambia a una respuesta más rápida y una caída más pronunciada después de GVM y BGYR, mientras que la curva de insulina después de la BG se caracteriza por una disminución paralela de la concentración de insulina. Los diferentes perfiles son probablemente causados por las diferentes tasas de absorción de glucosa y especialmente los diferentes perfiles de respuesta de GLP-1. En casos de DM2, solo se han informado cambios menores en el perfil de insulina después de la colocación de la BG, mientras que después de la GVM o BGYR se ha descrito una respuesta inicial mejorada a la insulina que recuerda a la de las personas obesas tolerantes a la glucosa (35,36).

2. Alteraciones fisiológicas secundarias a la cirugía bariátrica.

a. Barrera intestinal y microbiota

Recientemente muchos estudios han tenido como objetivo definir la relación que tiene la microbiota con la obesidad. Teóricamente la microbiota convive

con el hombre estableciendo una relación de simbiosis. En el hombre, su microbiota está compuesta por cuatro grupos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteriae* y *Actinobacteriae* (37).

La microbiota tiene funciones fundamentales en el metabolismo: sintetiza moléculas esenciales como vitaminas, metaboliza compuestos de la dieta y fármacos, contribuye en la absorción de la glucosa y provee energía y nutrientes para el crecimiento y la proliferación microbiana, entre otras. La cirugía bariátrica es uno de los tratamientos más efectivos para la obesidad porque no sólo induce la pérdida de peso, sino que mejora metabólicamente al paciente independientemente de la pérdida de peso que se logre e incluso una reciente hipótesis sugiere que parte de su efectividad reside en el impacto que tiene la cirugía en la microbiota intestinal (38).

Se sabe que el desequilibrio de la microbiota intestinal es un factor importante en el desarrollo de la obesidad y DM2. La contribución de la microbiota intestinal, que representa una parte significativa del vasto genoma del huésped, en la regulación del equilibrio energético no puede ignorarse. Las características comunes de la cirugía bariátrica, la reducción del volumen del estómago y el cambio de la estructura del tracto gastrointestinal, probablemente causen alteraciones significativas en el microambiente intestinal (39).

Además de los cambios restrictivos y malabsortivos inducidos intencionalmente en la anatomía del intestino, la cirugía bariátrica también afecta la fisiología intestinal distal, incluida la composición y actividad de la microbiota intestinal (40). En un estudio realizado en 20 pacientes a los que se les realizó bypass gástrico y o manga gástrica (n=10 en ambos grupos) se observó un mejoramiento en la composición de la diversidad de la microbiota tres meses después de realizada la cirugía (38). La mayoría de los estudios muestran una reducción relativa en *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes* después de la cirugía bariátrica, y que este cambio es sostenido entre los pacientes que logran la remisión de la diabetes un año después de la cirugía. Estos cambios de composición en la microbiota a largo plazo han demostrado que desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la pérdida de peso después de la cirugía.

Después de BGYR, se observó una mayor riqueza de la microbiota intestinal y se encontró que estaba asociada a cambios en el tejido adiposo. Esta observación sugiere un posible papel de las bacterias intestinales como motores de los efectos metabólicos postoperatorios (40). También se ha encontrado diferencias sustanciales en el entorno intestinal posterior a la cirugía. Zhang, encontró que *Firmicutes* era predominante en pacientes obesos y de peso

normal, pero que disminuyó después del BGYR. Los individuos después de BGYR también tenían una gran población de *Gammaproteobacteria*, que no se encontró en ellos antes de la cirugía. Por lo tanto, se cree que la composición perioperatoria y la actividad de la microbiota puedan ser una variable significativa que afecte la pérdida de peso y el mejoramiento metabólico posterior a la cirugía bariátrica (37).

b. Digestión y absorción

La cirugía bariátrica puede producir un efecto restrictivo y/o uno malabsortivo. Debido a que los nutrientes se absorben a lo largo del intestino y colon, la cirugía bariátrica disminuye significativamente su absorción lo que, aunado a una menor ingestión y a alteraciones en digestión aumenta el riesgo de deficiencias (41,42).

Tanto el BGYR como la derivación biliopancreática se asocian comúnmente con deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D y K) e hidrosolubles (tiamina, ácido fólico y vitaminas C y B₁₂), y minerales como hierro, selenio, zinc y cobre. Hay poca evidencia de malabsorción de hidratos de carbono después de la cirugía de BGYR, no así la de grasas que puede manifestarse por un aumento de la excreción de grasa en heces (37).

El fenómeno de la desnutrición se desarrolla, en gran parte, como resultado de la malabsorción y con menor frecuencia debido a la restricción del paso de los alimentos por todo el tracto gastrointestinal. Sin embargo, también se debe a la intolerancia a diferentes componentes de los alimentos. La incidencia de desnutrición proteínica es relativamente baja después de procedimientos restrictivos, ya que afecta a no más del 2% de los pacientes. En comparación, las cirugías malabsortivas conducen a deficiencias de proteínas en el 18 a 25% de los pacientes. El grado de desnutrición depende de la longitud del bypass, y su incidencia es del 25% cuando la longitud del intestino restante es de 50 cm. Hasta el 6% de los pacientes después de DBP requieren una cirugía de revisión debido a desnutrición proteínica grave (43).

C. RESECCIONES INTESTINALES

El síndrome de intestino corto (SIC) es una de las principales complicaciones después de una cirugía de resección masiva o múltiples resecciones intestinales. Se caracteriza por la malabsorción de múltiples vitaminas, minerales o macronutrientes en función al sitio de resección. Existen diferentes etapas de adaptación en este tipo de pacientes; generalmente, si no existe un buen control de secreciones y el paciente presenta abundantes diarreas, se requerirá nutrición parenteral con el objetivo de mantener el estado nutricional y el equilibrio hidroelectrolítico. Si existe una adaptación adecuada del

intestino remanente durante los primeros dos años se puede suspender la nutrición parenteral. En el caso de pacientes con SIC con dos sitios de resección, por ejemplo yeyuno-cólica o yeyuno-ileal se producen cambios morfológicos y hormonales más notables así como adaptaciones en el microbioma. La reducida capacidad de absorción en el postoperatorio reciente aumenta después de unos meses ya que aumenta el número de células y profundidad de las criptas, lo que incrementa la secreción de GLP-1, GLP-2 y ghrelina en plasma.

Barrera intestinal y microbioma

Con respecto al microbioma, los pacientes con SIC se caracterizan por la prevalencia de *Lactobacillus*, seguido de *Bacteroides*, disminución de *Cocoides* y ausencia de *Clostridium leptum*. El efecto secundario a una mayor sobrepoblación de *Lactobacillus* conduce a la concentración del lactato fecal en algunos pacientes con SIC. El lactato se metaboliza súbitamente y se acumula, aunque su concentración no se relaciona con trastornos específicos. Algunos pacientes con SIC desarrollan acidosis láctica y acidosis metabólica con trastornos neurológicos que se manifiestan por comportamiento inusual u hostil, debilidad, alteración en las funciones mentales y/o deterioro de la coordinación motora. La acidosis láctica es esporádica y difícilmente se diagnostica debido a una falta de medición diaria del lactato sérico (44).

Digestión y absorción

La fisiología intestinal después de la resección intestinal se altera, incluso en individuos con autonomía enteral. Los síntomas y la gravedad pueden variar notablemente y son dependientes principalmente de:

- Las secciones anatómicas del intestino que fueron resecaadas y su longitud.
- La capacidad de absorción del intestino remanente.
- La presencia de enfermedad primaria activa.

La mayor parte de la digestión y absorción de macronutrientes se produce en el intestino delgado proximal, debido a la cantidad de bilis y secreciones pancreáticas y al amplio epitelio funcional en comparación al intestino distal. Debido a esto las resecciones del intestino proximal son más complicadas de manejar que aquellas resecciones de intestino distal (la capacidad adaptativa del íleon es mayor que la de duodeno y yeyuno). Por lo tanto, los pacientes con anastomosis yeyuno-ileal rara vez exhiben importantes desequilibrios de nutrientes o de electrolitos debido a que el íleon y el colon remanente pueden compensar la ausencia de los tejidos resecaados. La mayoría de los pacientes con anastomosis yeyuno-ileal conservan el duodeno y parte del yeyuno, por lo que el desarrollo de deficiencias de nutrientes debido a la disminución de

la digestión y absorción es poco frecuente. Sin embargo, las resecciones yeyunales pueden tener como resultado una disminución de las hormonas reguladoras producidas por las células del yeyuno.

Después de la resección, el pH en la porción proximal del intestino incrementa, lo que desnaturaliza e inhibe las enzimas pancreáticas y, por tanto, disminuye la digestión. Esta fase conocida como "hipersecreción de ácido gástrico" es normalmente transitoria y dura unas pocas semanas o meses, y a menudo puede ser tratada con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores H₂.

Los pacientes con resecciones ileales comparados con aquellos que presentan resecciones yeyunales son más propensos a experimentar diarreas debido a la disminución de la reabsorción de agua por parte del intestino delgado, que se agrava si el colon se reseca parcialmente además del íleon. La resección ileal da como resultado la pérdida de proteínas, de los receptores de vitaminas del complejo B y de los transportadores de sales biliares. La suplementación con complejo B es fundamental para estos pacientes debido al déficit de receptores específicos normalmente localizados en el íleon distal. Además, la reducción en la absorción de sales biliares puede ocasionar malabsorción de grasa, deficiencias en vitaminas liposolubles, esteatorrea y diarrea colerética.

Los pacientes con yeyunostomía terminal tienen problemas de malabsorción más graves que los pacientes con anastomosis yeyunocólica o yeyunoileal. Estos pacientes se enfrentan a los mismos déficits que los pacientes con anastomosis yeyunocólica en cuanto a la absorción ileal y la reabsorción de agua, pero no se benefician de la absorción de líquidos y de energía que tienen aquellos pacientes con un colon intacto. Los pacientes con yeyunostomía terminal con menos de 100 cm intestino remanente tienden a ser "secretores netos", lo que significa que su producción gástrica de líquido y sal excede su ingestión porque las secreciones gástricas e intestinales no se reabsorben. Estos pacientes generalmente requieren nutrición parenteral a largo plazo. El magnesio normalmente se absorbe en el intestino delgado distal y el colon. Como resultado, las deficiencias de magnesio son comunes en pacientes con yeyunostomía terminal (45).

Función inmune

Una de las funciones más destacadas del intestino delgado es la inmunidad, en especial su función como la primera línea de defensa contra los patógenos intraluminales. La respuesta puede ser innata o adaptativa a través de linfocitos T y B que se encuentran en el epitelio y en las placas de Peyer. Los macrófagos y las células dendríticas vinculan las respuestas innatas y adaptativas. Cuando este sistema se afecta, se produce translocación que tiene como consecuencia infecciones y sepsis.

Dos factores importantes de la inmunidad innata en el intestino delgado son la secreción de inmunoglobulina A (IgA) y la producción de péptidos antimicrobianos por células de Paneth. Santaolalla describió la respuesta inmune innata y encontró que ésta comienza con los receptores de reconocimiento de patógenos (RRP) (46). Los RRP más conocidos son los receptores Toll-like (TLR). Los TLR reconocen los patrones en los microorganismos y activan el sistema inmune innato mediante la activación del factor nuclear kappa Beta (NFκ-β), la producción de citocinas y el reclutamiento de células inflamatorias agudas. La actividad de TLR en el intestino delgado promueve el mantenimiento de una barrera epitelial saludable mediante la proliferación de células epiteliales, la producción de IgA y el mantenimiento de las uniones estrechas.

Los responsables de activar la respuesta inmune adaptativa son los macrófagos y las células dendríticas que actúan como células antigénicas. La respuesta inmune específica de antígenos está caracterizada por linfocitos B productores de anticuerpos y la activación de linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos intraepiteliales (LIE) son esenciales para la respuesta inmune de la mucosa en el intestino delgado. Se ha demostrado que los LIE desempeñan un papel crítico en la prevención de la translocación bacteriana y la infección. Aunque algunos estudios realizados en sujetos sometidos a una resección intestinal muestran un número de LIE disminuido, otros han demostrado un número normal pero un fenotipo con función alterada, lo que lleva a la conclusión de que un menor número de LIE o la presencia de LIE inmaduros después de la resección intestinal es probablemente un factor importante en la falla de la barrera inmunitaria en el intestino (47).

CONCLUSIONES

Cualquier cirugía del tracto digestivo es capaz de generar alteraciones funcionales con repercusiones sistémicas, tanto a nivel molecular con cambios en la producción de hormonas y neurotransmisores como a nivel digestivo y absortivo, con cambios en la absorción de micro y macronutrientes, alteraciones en el microbioma y en la barrera intestinal, que tienen trascendencia en el estado nutricional, en la modulación inflamatoria, y en la capacidad inmunológica. Por tal motivo, cualquier cirugía abdominal y del tracto digestivo podrá tener consecuencias locales y sistémicas a corto plazo y condicionar disfunciones que pueden relacionarse con problemas crónico-degenerativos. Esto resalta el valor de estrategias que permitan el mantenimiento del epitelio intestinal y de una sana microbiota, como el estímulo con nutrición enteral, una dietoterapia temprana y variada, la administración de fibra dietética y alimentos fermentados, el uso de probióticos y el evitar ayunos prolongados, uso innecesario de antibióticos y fármacos hiperosmóticos, entre otras maniobras.

REFERENCIAS

1. Sun MF, Shen Y. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev* 2018; 45: 53-61.
2. Rastelli M, Knauf, Cani, PD. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders Brief Overview of Data Suggesting Link. *Obesity* 2018; 26: 792-800.
3. MacCann C J, Thapar N. Enteric neural stem cell therapies for enteric neuropathies. *Neurogastroenterol Motil.* 2018:1-9.
4. Bharwani A, Mian M F, Surette M G, Bienenstock J, Forsythe, P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Medicine* 2017;15: 7.
5. Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campa D, Fronda G R. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg* 2016; 31:93-9.
6. Gilliland T M, Villafane-Ferriol N, Shah K P, Shah R M, Tran-Cao H S, Massarweh N, Van Buren G. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. *Nutrients*, 2017; 9: E243.
7. Parmar A, Sheffield M, Vargas M, Pitt H, Kilbane E, Hall B, Riall T S. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB*, 2013; 15: 763-72.
8. Watanabe Y, Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, Tamura K, Ideno N, Tanaka M. Long-term outcomes after total pancreatectomy: Special reference to survivors' living conditions and quality of life. *World J Surg* 2015; 39: 1231-9.
9. Niwano F, Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Yasutake S, Ikegami H. Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes introduction Both insulin and glucagon play a central role in glucose homeostasis. *J Diabetes Investig* 2017; doi: 10.1111/jdi.12799.
10. Olefson S, Jackson M, Grand D J, Charpentier K P, Makwana N, Promrat K. Identification of nonalcoholic fatty liver disease following pancreatic surgery in a Western cohort using a novel radiographic technique. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 28: 246-53.
11. Maignan A, Ouaiss M, Turrini O, Regenet N, Loundou A, Louis G, Sielezneff I. Risk factors of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic resection: A multi-center prospective study. *J Visc Surg* 2018; 155: 173-181.
12. Phillips M E. Pancreatic Resection: Nutritional implications and long-term follow-up. *Practical Gastroenterology*, 2016: 18-26.
13. Karagianni V T, Papalois A E, Triantafyllidis J K. Nutritional status and nutritional support before and after pancreatectomy for Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Ind J Surg Oncol* 2012; 3: 348-59.

14. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi A A, Steveling A, Simon P, Lerch M M, Mayerle J. Nutrition in pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Tumors* 2016; 2: 195–202.
15. Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campra D, Fronda G R. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd, 2016.
16. Gorordo-Delsol LA, Pérez-Nieto OR, Porras-Escorcía O, Altamirano-Arcos CA. Sepsis abdominal : fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Cirugía del Aparato Digestivo*. 2015; 4: 110–117.
17. Cabrera-Perez J, Badovinac V P, Griffith T S. Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: Rethinking the germ theory of disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2017; 242:127–139.
18. Das U N. Relationship between gut and sepsis : Role of ghrelin. *World J Diabetes*. 2011; 2: 1–7.
19. Haak B W, Wiersinga W J. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenter Hepatol* 2017; 2:135–143.
20. Stavrou G, Kotzampassi K. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. *Annals of Gastroenterology*. 2017; 30: 45–53.
21. Schulz K, Sommer O, Jargon D, Utzolino S, Clement H W, Strate T, Von Dobschuetz E. Cytokine and radical inhibition in septic intestinal barrier failure. *Journal of Surgical Research*. 2015; 193: 831–840.
22. Cavin J, Bado A, Gall M L. Intestinal Adaptations after bariatric surgery : consequences on glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metabol* 2017; 28: 354-364.
23. Evers S, Sandoval D A, Seeley R J. The Physiology and Molecular Underpinnings of the effects of bariatric surgery on obesity and diabetes. *Annu Rev Physiol*. 2017; 10: 313-334.
24. Safatle-Ribeiro A V, Petersen P A, Filho D S, Corbett, C E, Faintuch J, Ishida R, Sakai P. Epithelial Cell Turnover Is Increased in the Excluded Stomach Mucosa After Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2013; 23:1616-23.
25. Grong E, Græslie H, Munkvold B, Arbo, I B. Gastrin secretion after bariatric surgery — response to a protein-rich mixed meal following Roux-En-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy : a pilot study in normoglycemic women. *Obes Surg*. 2016; 26:1448-56.
26. Sirohi S, Richardson B D, Lugo J M, Rossi D J, Davis J F. Impact of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Appetite, Alcohol Intake Behaviors, and Midbrain Ghrelin Signaling in the Rat. *Obesity* 2017; 25:1228-1236.
27. Dirksen C, Jørgensen N B, Bojsen-møller K N, Kielgast U, Jacobsen S H, Clausen T R, Rehfeld J F. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes*. 2013: 1452–1459.

28. Mans E, Serra-prat M, Palomera E, Su X, Clav P. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiation, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102: 540-7.
29. Peterli R, Steinert R E, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-courtin C, Gass M, Beglinger C. Metabolic and Hormonal Changes after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy : a Randomized, Prospective Trial. *Obes Surg.* 2012; 22: 740-8.
30. Bunt J C, Blackstone R, Thearle M S, Vinales K L, Votruba S, Krakoff J. Changes in glycemia, insulin and gut hormone responses to a slowly ingested solid low-carbohydrate mixed meal after laparoscopic gastric bypass or band surgery. *Int J Obes.* 2017; 41:706-713.
31. Shankar S S, Mixson L A, Chakravarthy M, Chisholm R, Acton A J, Jones R, Considine R V. Metabolic improvements following Roux- en-Y surgery assessed by solid meal test in subjects with short duration type 2 diabetes. *BMC Obes.* 2017; 4: 1–10.
32. Nausheen S, Shah I H, Pezeshki A, Sigalet D L, Chelikani P K. Effects of sleeve gastrectomy and ileal transposition, alone and in combination, on food intake, body weight, gut hormones, and glucose metabolism in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305:507-18.
33. Cazzo E, Pareja J C, Chaim E A, Geloneze B, Rita M, Barreto L, Magro D O. GLP-1 and GLP-2 levels are correlated with satiety regulation after Roux-en-Y gastric bypass : results of an exploratory prospective study. *Obes Surg.* 2017; 27: 703-708
34. Steensels S, Lannoo M, Avau B, Laermans J. The role of nutrient sensing in the metabolic changes after gastric bypass surgery. *J Endocrinol.* 2017; 232:363-376.
35. Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, Holst J J, Astiarraga B, Baldi S, Mari A. Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Meal Disposal and β -Cell Function in Diabetic and Nondiabetic Patients. *Diabetes.* 2013; 62:3709-17.
36. Nannipieri M, Baldi S, Mari, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, Ferrannini E. Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013; 98: 4391–4399.
37. Quercia I, Dutia R, Kotler D P, Belsley S Y, Avenue A. Obesity Disease. *HHS Public Access.* 2015; 40: 87–94.
38. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, Giuricin M, Silvestri M, Guerra M, Macor D, De Manzini N, Croc e LS, Comar M. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Benef Microbes.* 2018, 25; 9(3):367-373.
39. Guo Y, Liu C, Shan C, Chen Y, Li H, Huang Z, Zou D. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: Increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(3).

40. Jahansouz C, Staley, A C, Kizy A S, Xu A H, Hertzel A V, Coryell J, Ikramuddin S. Antibiotic-induced Disruption of Intestinal Microbiota Contributes to Failure of Vertical Sleeve Gastrectomy. *Ann Surg.* 2018: 1–9.
41. Sala P, Belarmino G, Mendonc N, Cardinelli C S, Assal K, Silva M M, Waitzberg D L. The SURMetaGIT study : Design and rationale for a prospective pan-omics examination of the gastrointestinal response to Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Int Med Res.* 2016; 44:1359-1375.
42. Patel J, Mundi M S, Hurt R T, Wolfe B, Martindale R G. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery : an emphasis on vitamins and trace minerals Indications and outcomes of bariatric what are common bariatric procedures ? *Nutr Clin Pract.* 2017; 32:471-480.
43. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wyleźół M, Duława J. Nutrition management of the post–bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30: 383-92.
44. Gillard L, Mayeur C, Robert V, Pingenet I, Beyec J, Bado A, Thomas M. Microbiota is involved in post-resection adaptation in humans with short bowel syndrome. *Front Physiol.* 2017; 19:224.
45. Tappenden K A. Pathophysiology of Short Bowel Syndrome : Considerations of Resected and Residual Anatomy. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(1 Suppl):14S-22S.
46. Santaolalla R, Abreu MT. Innate immunity in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 124-9.
47. Walther A, Coots A, Nathan J, Kocoshis S, Tiao G. Physiology of the small intestine after resection and transplant. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29:153-8. 153–158.

FALLA INTESTINAL E INTESTINO CORTO

Dr. Humberto Arenas Márquez¹
Dra. Alejandra Cacho Rodríguez²,
Dr. Miguel Ángel Mendoza Navarrete³

¹Jefe de la Unidad de Práctica Integrada en Falla Intestinal SANVITE

^{2,3}Médico adjunto a la Unidad de Práctica Integrada en Falla Intestinal SANVITE

^{1,2,3}Hospital San Javier

Guadalajara, Jalisco. México

FALLA INTESTINAL

Resulta de la resección quirúrgica (intestino corto), obstrucción, dismotilidad, defecto congénito o enfermedad asociada con la pérdida de absorción por alteración de la mucosa intestinal por las que el intestino es incapaz de mantener el equilibrio energético-proteínico, de fluidos, de electrolitos o de micronutrientes (1). Esta pérdida parcial o total de la función intestinal y su eficiencia se manifiesta por malabsorción de macro y micronutrientes. Al no cubrir los requerimientos nutricionales ni hidroelectrolíticos mínimos a través de una alimentación ordinaria debe complementarse la alimentación por vía endovenosa y así para poder mantener un adecuado estado nutricional. La falla intestinal puede ser permanente o transitoria (2).

Clasificación de falla intestinal

Tipo I: es aguda, a corto plazo y usualmente es autolimitada.

Tipo II: es el fracaso intestinal que requiere un apoyo prolongado durante semanas o meses. En los pacientes con este tipo de falla intestinal que no han sido adecuadamente tratados la falla intestinal puede convertirse al tipo III.

Tipo III: requiere apoyo nutricional intravenoso permanente durante meses o años.

INTESTINO CORTO

Resulta de la resección quirúrgica, defecto congénito o pérdida de absorción asociada a una enfermedad por los que el intestino es incapaz de mantener el equilibrio energético-proteínico, de fluidos, de electrolitos o de micronutrientes a pesar de consumir una dieta convencional (3).

El síndrome de intestino corto se refiere a las manifestaciones secundarias a una resección intestinal masiva que da como resultado un intestino anatómicamente corto. No se define únicamente en términos de remanente intestinal sino también

en funcionalidad. El 67% de los casos de síndrome de intestino corto corresponde a resecciones iguales o superiores a los 180 cm que en el postoperatorio inmediato cursan con malabsorción grave y que llegan a requerir nutrición parenteral total a largo plazo, lo que incrementa el riesgo de presentar comorbilidades asociadas a esta medida y, consecuentemente, los costos de atención. Es, por tanto, fundamental prevenir, en la medida de lo posible, el síndrome de intestino corto postoperatorio procurando no someter al paciente a procedimientos quirúrgicos cuando éste se encuentra en riesgo, ya sea por carencia de recursos hospitalarios de la institución o por falta de habilidades o experiencia quirúrgica por parte del cirujano tratante y referirlo a tiempo a una institución que cuente con personal ampliamente entrenado y recursos suficientes para el manejo de este cuadro. También es posible, en caso de intervenir y concurrir en lesiones incidentales, externalizar la parte proximal de intestino delgado y ofrecer manejo con técnica de abdomen abierto y cierre temporal del mismo a fin de reducir sensiblemente las complicaciones y mortalidad.

El desarrollo del síndrome de intestino corto se da en dos fases:

Fase inmediata: se caracteriza por elevadas pérdidas de líquido intestinal y trastornos metabólicos. Inicia súbitamente después de que el paciente es sometido a resección masiva. Esta fase puede durar entre 3 y 4 semanas (4).

Fase de adaptación: se producen alteraciones estructurales y funcionales en la porción remanente del intestino delgado o incluso en segmentos colónicos como respuesta adaptativa del organismo para compensar la absorción de nutrimentos. El intestino delgado tiene una extraordinaria capacidad de compensación aun después de sufrir resecciones quirúrgicas masivas. El tránsito intestinal se hace más lento. Esta fase se extiende de uno a dos años.

Manifestaciones clínicas

La sintomatología y manifestaciones que caracterizan al síndrome de intestino corto son sumamente peculiares e identificables comparadas a otras alteraciones de la absorción intestinal. Se refieren primordialmente a la esteatorrea y diarrea acompañada de sintomatología propia de la falta de absorción de micro y macronutrimentos. Sin lugar a dudas la intensidad de la sintomatología se asocia estrechamente con la longitud de intestino reseca, si el paciente aún cuenta con colon y específicamente el segmento intestinal comprometido. Prácticamente la totalidad de hidratos de carbonos así como de las proteínas se absorben en duodeno y en yeyuno, e igualmente las vitaminas liposolubles y grasas se absorben en íleon (3).

En el yeyuno, las criptas y vellosidades son notablemente más profundas y altas, respectivamente, y su actividad enzimática es mayor que en el íleon, de tal forma que en condiciones normales casi la totalidad de la digestión al igual que absorción

de nutrimentos se lleva a cabo en los primeros 150 centímetros de yeyuno. La vitamina B₁₂, unida al factor intrínseco secretado en el estómago es absorbida en el íleon terminal. En el íleon y colon se absorbe hasta un 90% de los fluidos y electrolitos. Cuando la remoción de intestino implica resección de duodeno o yeyuno, el íleon puede adaptarse para cumplir con sus funciones; por tanto, la resección del íleon habitualmente es mejor tolerada y, de hecho, existe una reducción en la absorción de nutrimentos notable pero temporal en la mayoría de éstos que es compensada por la actividad del íleon. El íleon no sólo se adapta en función sino también en estructura; sin embargo, a pesar de toda la compensación por parte del íleon, la actividad enzimática sí se afecta por la pérdida en la secreción de colecistocinina y secretina, entre otras hormonas, que disminuyen las secreciones tanto biliares como pancreáticas mientras ocurre lo contrario con la gastrina por falta de polipéptido inhibidor gástrico. Cuando el bolo alimenticio sufre una digestión y, por tanto, absorción deficiente, y llega al íleon y colon, su carga osmolar provoca un cuadro de diarrea osmótica (4).

La mucosa del íleon cuenta con uniones intercelulares estrechas que permiten que todo contenido intraluminal se concentre de manera efectiva, no así en el yeyuno en donde dichas uniones son mucho más laxas, de forma que la osmolaridad alcanzada de contenido intraluminal es muy semejante a la osmolaridad plasmática (3). Existe una movilización rápida de electrolitos y agua a través de la mucosa yeyunal que permite diluir efectivamente el contenido, como en el caso de una alimentación hipertónica. Es por ello que cuando se resecan más de 110 cm de yeyuno el paciente no tolera la ingestión de hidratos de carbonos simples.

La absorción de vitamina B₁₂ se ve sensiblemente comprometida cuando se lleva a cabo una resección de íleon terminal mayor a 60 cm; si la resección supera los 100 cm, las sales biliares no podrán absorberse y, con ello, a) se interrumpe su circulación enterohepática, lo que reduce la absorción de grasas y vitaminas liposolubles; b) se produce diarrea secretora ocasionada por la llegada de sales biliares no absorbidas. Los oxalatos se absorben significativamente más, lo que produce hiperoxaluria y aumenta la formación de cálculos renales de oxalato.

Diagnóstico de intestino corto

En el hombre, la citrulina (40 µmol/l) es un aminoácido no incorporado a proteínas que se produce principalmente por los enterocitos. Por esta razón, la concentración plasmática o sérica de citrulina se ha propuesto como un biomarcador del remanente de masa intestinal residual y su función (5). El diagnóstico de síndrome de intestino corto se efectúa cuando la concentración de citrulina es menor a 20 µmol/L (6).

REHABILITACIÓN INTESTINAL

Es un concepto que se refiere a una actividad multidisciplinaria que tiene como finalidad normalizar lo más posible la función gastrointestinal a fin de suspender por completo la nutrición parenteral y evitar el trasplante intestinal. En esta etapa es imperativo el manejo del paciente por parte de unidades altamente especializadas en la falla intestinal con amplia experiencia en el campo de la nutrición clínica, y procedimientos quirúrgicos no relacionados al trasplante (4).

Algunos de los factores que más influyen en la función intestinal son:

- Longitud de la resección intestinal.
- Ausencia de la válvula ileocecal.
- Ausencia total o parcial del colon.
- Continuidad intestinal.

La función intestinal puede estar comprometida por un aumento en la secreción gástrica que interfiere de manera directa con el desempeño de las enzimas pancreáticas, debido a la alteración gastrointestinal y prácticamente cualquier entidad que comprometa la mucosa intestinal en su segmento residual (3).

La cantidad residual del intestino delgado posterior a la resección quirúrgica es factor clave para predecir la función, pronóstico y posiblemente inferir el grado de adherencia del paciente a la nutrición parenteral total. Resulta complejo establecer con exactitud la longitud del intestino remanente. El dato más fidedigno es exclusivamente obtenido a través de los informes quirúrgicos; de ahí la importancia de su debida documentación. Los estudios de imagen pueden también resultar de utilidad al realizar un pronóstico a corto y mediano plazo.

TRATAMIENTO NUTRICIO

Nutrición enteral

Se considera que el aporte enteral del paciente es adecuado cuando es capaz de consumir 1.500 ml más los egresos. Este ingreso permite una producción de orina de 1.000 ml/24 horas y 500 ml de pérdidas insensibles (7). Deben satisfacerse los requerimientos energéticos y nutrimentales, y en particular de los ácidos grasos indispensables. El seguimiento del paciente consiste en:

- Medición del peso, ingestión de líquidos, gasto urinario y glucosuria diariamente.
- Química sanguínea y biometría hemática semanalmente.
- Nutrimientos inorgánicos cada 6 meses.

Una albúmina sérica menor a 3.25 g/dl correlaciona con complicaciones quirúrgicas, una postergación del inicio de la vía oral, una estancia hospitalaria y en cuidados intensivos prolongada y una mayor mortalidad.

La morbilidad postquirúrgica es mayor en pacientes con desnutrición o en riesgo nutricional según la valoración global subjetiva (VGS). Es importante aplicar esta herramienta de tamizaje antes de someter al paciente a cirugía, ya que si el paciente presenta una calificación B o C es recomendable establecer una terapia nutricional preoperatoria.

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (NPT)

El estado de nutrición del paciente con síndrome de intestino corto o con falla intestinal generalmente se encuentra comprometido por la alteración digestiva o mala absorción característica de estas condiciones, así como por el estrés metabólico postquirúrgico, lo que puede producir un balance negativo de energía y de proteínas en estos pacientes (8).

Los requerimientos energéticos totales en pacientes metabólicamente comprometidos o en estado crítico se calculan por la fórmula de Ireton Jones, diseñada específicamente para estos pacientes. Se recomienda iniciar con un aporte de 35 kcal/día y progresar en los siguientes. Los pacientes con abdomen hostil presentan dificultades importantes para cubrir estos requerimientos a través del tracto digestivo o mediante nutrición enteral exclusiva.

Se aconseja iniciar con la NPT en cuanto el paciente esté hemodinámicamente estable; idealmente, dentro de las primeras 48 horas.

La NPT permite aportar 1.5 g proteína/Kg/día, en conjunto con los lípidos (0.7 a 1.5 g/Kg/día), hidratos de carbonos (mínimo 2 g/Kg/día) y la ingestión diaria recomendada de vitaminas y nutrientes inorgánicos.

A pesar de los beneficios de la nutrición parenteral, se recomienda realizar la transición a la nutrición enteral tan pronto las condiciones del tracto gastrointestinal lo permitan. Posteriormente, si se logra cubrir el requerimiento energético total por vía enteral, se puede intentar efectuar la transición a la ruta de alimentación oral-enteral. Sin embargo, de no poder ser así, siempre debe priorizarse el cubrir en todo momento los requerimientos previamente estimados a través de una alimentación mixta y lograr la estimulación del tracto digestivo.

Tabla 1. Guía de tratamiento dietético en el síndrome de intestino corto

Recomendaciones	
Consejos generales	<ul style="list-style-type: none"> - Consumir seis a ocho comidas pequeñas al día. - Registrar durante tres días los alimentos y bebidas consumidas - Adaptar la dieta a las necesidades y gustos del paciente. - Masticar bien los alimentos. - Proporcionar material educativo impreso.
Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> - Consumir proteína de alta calidad en cada comida y refrigerio.
Hidratos de carbono	<ul style="list-style-type: none"> - Ingerir abundantes hidratos de carbono complejos (tortillas, pan, pasta, arroz, papas). - Evitar hidratos de carbono simples y polioles (ej: sorbitol, xilitol, eritritol). - Consumir lactosa a tolerancia (no necesariamente excluirla). - No consumir bebidas nutricionales suplementarias.
Grasas	<ul style="list-style-type: none"> - Limitar su consumo a menos del 30% del valor energético total en pacientes con colon, y en algunos pacientes sin colon. - Incluir aceites con ácidos grasos indispensables (girasol, soya, nuez).
Oxalato	<ul style="list-style-type: none"> - Limitar su consumo si el colon está presente. - Garantizar suficiente hidratación para una producción adecuada de orina.
Líquidos	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar soluciones de rehidratación oral. - Evitar refrescos, jugo de frutas, bebidas de frutas, té dulces y suplementos nutricionales líquidos. - En algunos casos limitar líquidos vía oral y administrar por vía intravenosa.
Sal	<ul style="list-style-type: none"> - Limitar su consumo si el colon está presente. - Garantizar suficiente hidratación para una producción adecuada de orina.
Fibra	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar la cantidad de fibra soluble a través de la dieta dependiendo de la presencia de colon.

Modificado de: Platell CFE, Coster J, McCauley RD, Hall JC. The management of patients with the short bowel Syndrome. World J Gastroenterol. 2002; 8:13-20.

Hepatotoxicidad por NPT

La prescripción de la nutrición parenteral debe ser estrictamente calculada y ajustada frecuentemente, a pesar de que bioquímicamente la función hepática se encuentre sin alteraciones, ya que el exceso en el aporte energético de la formulación produce alteraciones hepáticas. Se recomienda también el uso de colina, especialmente en los pacientes con NPT exclusiva (9). En caso de colestasis, las emulsiones lipídicas intravenosas con aceite de pescado no sólo la mejoran, sino que también disminuyen el riesgo de enfermedad hepatobiliar.

La colestasis y hepatotoxicidad (elevación de aminotransferasas 1.5 veces su valor normal persistentemente por, al menos, 6 meses) inducidas por la implementación prolongada de NPT total deben detectarse tempranamente por medio a través de una vigilancia estrecha. La enfermedad hepática secundaria al uso de NPT en forma prolongada puede adoptar formas moderadas o avanzadas, aunque la mayoría de los pacientes adultos no progresan más allá de un estadio moderado. Sin embargo, aquellos que lo hacen desarrollan una fibrosis significativa, consecuencia de un estado de esteatosis prolongado. Como resultado de la fibrosis hay un pobre flujo de sangre en los sinusoides hepáticas lo que provoca hipertensión portal, una elevación de la presión sinusoidal por arriba de los 12 mmHg. que se traduce en esplenomegalia y formación de várices esofágicas seguido de la aparición de ascitis (9, 10).

NPT domiciliaria

Permite una visión de la NPT como una forma de sobrevivir. Produce pacientes optimistas con estilo de vida satisfactorio y activo. La calidad de vida, sin embargo, puede disminuir cuando se desarrollan síntomas del síndrome de intestino corto (9). Las principales complicaciones de este tipo de alimentación son las infecciosas, mecánicas (oclusión trombotica) y metabólicas (complicaciones hepáticas, osteopenia y osteoporosis (7).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se basa en el uso de probióticos, octreótida, ranitidina, inhibidores de bomba de protones (IBP), antiarréicos, hormona de crecimiento y péptido similar al glucagón-2 (GLP-2) (7). El conjunto de todos ellos mejora la absorción de nutrientes al incrementar la digestión, el tiempo de contacto de los nutrientes con la mucosa intestinal y el aporte de nutrientes con suplementos. Su dosis varía según el segmento reseccionado y su longitud, así como del tiempo de evolución desde su resección y de la presencia zonas estenosadas en el tubo digestivo.

Los medicamentos que controlan la producción de ácido (ranitidina, IBP) se utilizan durante 6 meses, ya que durante este lapso hay hipersecreción gástrica. La ranitidina

reduce la secreción de ácido, pero la diarrea subsecuente disminuye la posibilidad de ionización del calcio, zinc y otros minerales y, por tanto, su absorción en yeyuno. Los IBP reducen el tránsito intestinal y el volumen diarreico; sin embargo, incrementa la pérdida de magnesio en algunos pacientes. En 2011, la FDA emitió una advertencia sobre la hipomagnesemia resistente en un subconjunto de pacientes a los que se administraban IBP.

La suplementación de calcio tiene dos metas: asegurar la disponibilidad del nutriente que se absorbe pasivamente por colon residual cuando se encuentra resecaado el primer segmento de yeyuno en donde ocurre la absorción activa dependiente de vitamina D; y prevenir la hiperoxaluria y la consecuente formación de cálculos renales de oxalato. La recomendación dietética de calcio en pacientes con síndrome de intestino corto es de 250 mg a 350 mg por cada 100 a 300 g de verduras, y asegurar que la ingestión de oxalatos menor a los 40 mg/día.

Los antidiarreicos se pueden emplear tanto en fases tempranas como de mantenimiento. La loperamida reduce la motilidad y las pérdidas intestinales. Su uso al igual que el fosfato de codeína y la tintura de opio deben administrarse 30 minutos antes de los alimentos.. La butilhioscina se usa en el paciente que mantiene colon o segmento de colon, ya que permite mejorar la absorción de agua, sodio y calcio y disminuye la frecuencia de las evacuaciones (8).

La colestiramina ayuda en la prevención de nefrolitiasis, pero se contraindica cuando hay diarrea acuosa y esteatorrea ya que las empeora y, de esta forma, aumenta la deficiencia de vitaminas hidro y liposolubles (7). La colesticocinina y el ácido ursodesoxicólico también pueden reducir la litiasis renal, especialmente en pacientes con administración prolongada de NPT o en aquéllos con un íleon menor de 100 cm tronidazol y la neomicina disminuyen el sobrecrecimiento bacteriano y el riesgo de la translocación bacteriana.

La hormona de crecimiento puede ser de utilidad en la fase activa de adaptación intestinal más que en la falla intestinal crónica. No existe evidencia de su uso rutinario. El teduglutide es un análogo del GLP-2 humano, producido por DNA recombinante a partir de E. coli y está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto en adultos mayores de 18 años que se encuentren estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía (11, 12). En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha se ha demostrado que recupera la función de absorción intestinal y que reduce significativamente la dependencia de la NPT en, al menos un 20% del volumen semanal, consiguiendo incluso la independencia total en algunos pacientes.

En pacientes resecaados de íleon terminal, sitio de reabsorción activa de sales biliares, pueden suplementarse grageas de sales biliares para mejorar la emulsificación de lípidos, limitada por la depleción de estas sales, teniendo en cuenta que la repositi-

ción vuelve a incrementar el efecto irritante sobre la mucosa colónica y aumenta el volumen de las evacuaciones. El uso de enzimas pancreáticas a pesar de no existir insuficiencia de este órgano permite mejorar el proceso de digestión (8).

Finalmente, los nutrimentos más problemáticos en el síndrome de intestino irritable son el hierro, el zinc, la vitamina B₁₂ y el magnesio. La vitamina B₁₂ se suplementa cada 3 a 6 meses. El hierro se administra mensualmente (100 mg i.m.), lo que permite su almacenamiento hepático. El magnesio se administra diariamente (100 mg dos veces al día) pero su suplementación oral se limita por su efecto catártico. El zinc se administra diariamente, ya que no se almacena en forma de cápsulas de 100 a 120 mg dos veces al día como sulfato de zinc heptahidratado. El potasio oral se suplementa diariamente; en caso de no normalizarse la concentración puede administrarse 25 mg espironolactona cada 24 o incluso cada 12 horas (7).

El tratamiento quirúrgico en el síndrome de intestino corto es la última opción y solo en pacientes con complicaciones importantes. Ninguna de las técnicas es lo suficientemente segura y eficaz para recomendarla sistemáticamente. El trasplante intestinal puede ser aislado o combinado con hepático. La mejor tasa de supervivencia se reporta en el aislado (8).

COMPLICACIONES AGUDAS DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Las principales medidas son:

1. Excluir y tratar otras causas de incremento en pérdidas gastrointestinales como la infección intra y extraluminal, oclusión intestinal parcial y suspensión abrupta de fármacos (13).
2. Corregir la deshidratación con solución salina intravenosa mientras el paciente se encuentre en ayuno dentro de las primeras 24 a 48 horas.
3. Iniciar la vía oral y limitar los líquidos hipotónicos a 500ml/día. Esta se considera una de las medidas más importantes.
4. Ofrecer bebidas que contengan glucosa con al menos 90 mmol/l de sodio. La mayoría de las pérdidas por fístulas (excepto las provenientes de colon) tienen una concentración de sodio de alrededor de 100 mmol/L.
5. Indicar fármacos que han demostrado eficacia en la reducción de la motilidad intestinal.
6. Si el gasto es mayor a 3 litros en 24 horas se recomienda emplear fármacos que reduzcan la secreción gástrica (antagonistas de receptores H₂ o IBP) o si hay incapacidad para la absorción de medicamentos por vía oral el octreótido puede reducir el gasto en 24 horas.

Prueba terapéutica de octreótido

Se utiliza para el tratamiento de las diarreas refractarias por su capacidad de promover la absorción intestinal e inhibir la secreción gástrica, pancreática e intestinal. La diarrea producida en el síndrome del intestino corto está asociada con el incremento de la secreción hormonal y la disminución de la superficie de absorción; quizá también contribuya un componente secretor. El tratamiento convencional incluye el apoyo nutricional, administración de antidiarreicos, ranitidina y colestiramina (14, 15). El octreótido reduce la diarrea e incrementa la absorción de agua y electrolitos en los pacientes con síndrome de intestino corto; sin embargo, también puede producir malabsorción de grasas y, por tanto, esteatorrea.

Se han realizado diversos estudios en números reducidos de pacientes con el fin de documentar la eficiencia del octreótido en dosis variables. Aunque los grupos de pacientes han sido heterogéneos, con diferente longitud intestinal y débito diarreico (2-8.2 L/día), todos los estudios refieren una reducción del débito que varía entre un 16 y un 72%. Las dosis superiores de octreótido de 50 µg cada 12 h no son más eficaces y logran una reducción del débito de un 75-100% a largo plazo, aunque su utilización prolongada no ha sido comprobada.

La hipomagnesemia debe corregirse, inicialmente con sulfato de magnesio intravenoso y después por vía oral con óxido de magnesio 12 mmol cada 24 horas por la noche.

Finalmente, debe administrarse 1, 25 hidroxicolecalciferol en dosis de 0.25-0.29 µg diarios (13).

El tratamiento de los pacientes con intestino corto debe individualizarse considerando la longitud del intestino, los segmentos intestinales remanentes, la existencia o no de válvula intestinal, las condiciones clínicas del paciente y el estado nutricional del paciente.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

1. Prevención de la enfermedad hepatobiliar:

- Iniciar la estimulación intestinal lo antes posible a través de la vía oral (dieta especial y/o fórmula polimérica) o vía enteral (16).
- Tanto el déficit de ácidos grasos indispensables como un aporte de lípidos excesivo pueden causar daño hepático. Se recomienda administrar un mínimo de entre el 2 y el 4% del aporte energético como ácido linoleico para evitar el déficit de ácidos grasos indispensables.
- Se recomienda mantener una relación lípidos/glucosa a 40:60, con relación al aporte no proteínico.

- El uso de fórmulas lipídicas TCM/TCL y emulsiones de aceite de pescado son seguras y efectivas.
 - Debe evitarse la sobrealimentación. La administración de glucosa no debe de exceder de 7mg/Kg/min
 - En caso de utilizar la NPT a largo plazo, evitar la modalidad continua y favorecer la cíclica (solo administrar por las noches).
 - Las infecciones relacionadas a catéter deben ser oportunamente tratadas.
 - Evitar la polifarmacia.
2. Prevención de la enfermedad ósea metabólica: en pacientes con NPT a largo plazo:
- Evaluar en aquellos pacientes que tienen NPT por más de 6 meses s signos físicos como pérdida de estatura, debilidad, dolor óseo y de articulaciones o de espalda.
 - Aportar adecuadas cantidades de minerales en la solución parenteral para favorecer la remodelación ósea: calcio aproximadamente 15 mEq, fósforo 30 mmol y magnesio según necesidades (17).
 - Evitar dosis de proteínas mayores a 1g/día, una vez que el estado nutricional y clínico sea el adecuado.
 - Tratar la acidosis metabólica con acetato como amortiguador del exceso de ácido en la solución de NPT para evitar la movilización de carbonato y calcio a partir del hueso.
 - Mantener concentraciones normales de calcio, fósforo, magnesio y bicarbonato.
 - Mantener la concentración normal de 25-hidroxivitamina D (el aporte vía parenteral recomendado es de 200 UI vitamina D/día).
 - Solicitar marcadores bioquímicos de recambio óseo y DEXA cada 1 o 2 años (18).
 - El aporte de sodio no debe sobrepasar la recomendación, ya que un exceso produce hipercalciuria. La reducción de la velocidad de infusión de la NPT puede disminuir la hipercalciuria.
 - Tratar el síndrome de sobrecrecimiento bacteriana con un ciclo de 10-14 días con antibióticos orales como metronidazol o tetraciclina. Dar profilaxis los primeros 7 a 14 días de cada mes. En pacientes que requieran antibiótico en forma continua se recomienda administración y rotación de antibióticos.
 - Adecuar dosis de medicamentos antiseoretos y reguladores de la motilidad.
 - No se recomienda el uso de probióticos y prebióticos de rutina.
 - Indicar dieta libre de lactosa y con bajo aporte de hidratos de carbono simples en pacientes con deficiencia de lactasa y sacarasa por daño a la mucosa intestinal. Para cubrir requerimientos energéticos se puede administrar triglicéridos de cadena media (TCM).
 - Considerar el tratamiento quirúrgico cuando sea posible la corrección del defecto gastrointestinal subyacente (fístula entero-cólica, asa ciega, oclusión intestinal, divertículos múltiples en intestino delgado).

Los efectos de la compensación secundaria al síndrome de intestino corto en la Unidad de Falla Intestinal observados a la fecha han sido la elongación de colon, especialmente de colon izquierdo que condicionó a sobrecrecimiento bacteriano y vólvulo (hallazgos no publicados).

Para prevenir o tratar la hiperoxaluria es necesario no sólo reducir el consumo de alimentos que contienen oxalatos, sino también el aporte de grasa en la dieta o bien emplear triglicéridos de cadena media e incrementar el aporte de calcio por vía oral 1 a 2 g/día.

La principal medida de prevención de la colelitiasis por NPT consiste en la reanudación de la vía oral o bien de la alimentación enteral instilada al estómago. Algunos autores recomiendan colecistectomía profiláctica en casos de resecciones intestinales extensas (19).

La terapia anticoagulante con heparina y warfarina puede considerarse en caso de trombosis y solo en casos específicos la trombolisis sistémica o trombectomía.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Es indispensable contar con la información completa referente a la anatomía intestinal del paciente, así como las notas quirúrgicas y de procedimientos anteriores como los estomas y dilataciones intestinales (20).

Procedimiento de Bianchi

Descrita inicialmente por Bianchi en cerdos en 1980, el desdoblamiento y elongación intestinal ha rebasado el ámbito experimental, considerándose actualmente como un procedimiento habitual en el tratamiento del síndrome de intestino corto en el niño. La técnica se basa en la duplicidad de las ramas terminales que irrigan el intestino delgado (rama anterior y posterior) que nacen a distancia de la pared intestinal, lo que permite separarlas dentro del mesenterio, transformando un asa de intestino en dos hemiasas perfectamente vascularizadas. Una vez tunelizadas, el calibre de cada una de ellas es la mitad del original, lo que mejora la peristalsis intestinal, a la vez que se duplica la longitud total de intestino y se incrementa el tiempo de tránsito. Con el tiempo, ambas hemiasas pueden dilatarse, incrementando la superficie de mucosa absortiva. La mejoría en la propulsión intestinal que esta técnica produce evita el sobrecrecimiento bacteriano secundario a la estasis intestinal. La continuidad intestinal debe restablecerse, bien deslizando un asa sobre otra, como propuso originalmente Bianchi, o mejor aún rotándolas en forma de hélice para evitar tracciones sobre los pedículos que pudieran afectar a la irrigación. La experiencia con esta técnica en el niño es cada vez mayor y los resultados descritos son optimistas (21).

La meta en el tratamiento del síndrome de intestino corto es lograr una autonomía enteral completa y disminuir las complicaciones.

La Cleveland Clinic ha logrado, gracias a este procedimiento, una supervivencia del 91% en 27 niños a quienes se logró suspender la NPT 6 meses después de la reconstrucción con la operación de Bianchi (21). El éxito de este tratamiento ha sido el fruto de varios años de seguir una ruta estructurada para el manejo de estos pacientes.

Reanastomosis del colon

Los beneficios de la reanastomosis del colon al intestino delgado son (22):

- Mejoría en reabsorción de sodio y agua.
- Disminución de la hiperaldoesteronismo.
- Cambios adaptativos de intestino delgado.
- Reducción en los tiempos de tránsito intestinal.
- Recuperación del gasto energético y del nitrógeno por el segmento colónico reanastomosado.
- Normalización de las pruebas de función hepática.

Trasplante intestinal

La rehabilitación intestinal en unidades especializadas logra mejorar significativamente la calidad de vida sin necesidad de trasplante intestinal (*Lyer Short*), y puede, incluso, facilitar la suspensión definitiva de la NPT. Sin embargo, las complicaciones de la NPT, especialmente las hepáticas, constituyen el factor más relacionado con la indicación del trasplante intestinal. El trasplante intestinal tiene mayor éxito (16) cuando se realiza en edades tempranas y sólo se trasplanta el intestino delgado. El trasplante intestinal permite una supervivencia a un año del 90% y a 5 años del 60-70% de los pacientes, y es una medida costo-efectiva cuando el paciente sobrevive más de dos años. Desde el punto de vista nutricional, se puede suspender la NPT en el 90% de los pacientes durante el primer año.

PREVENCIÓN DE LAS RESECCIONES INTESTINALES MASIVAS

Se recomienda seguir los principios de Halsted sobre las buenas prácticas del cuidado quirúrgico, además del buen juicio quirúrgico para evitar resecciones masivas de intestino:

- Manipulación suave del tejido.
- Meticulosa hemostasia.
- Estricta técnica aséptica.
- Tensión mínima en los tejidos.

- Aposición precisa del tejido.
- Borradura de espacio muerto.
- No confiar en las membranas antiadherencia ya que la gran mayoría causan adherencias, así como los drenajes, los cuerpos extraños, etc.
- Preferir la cirugía de mínima invasión.
- Lavado de guantes (para eliminar el talco) (23).
- No utilizar seda y/o poliéster en la cavidad peritoneal.
- Usar racionalmente drenajes.

Todas estas medidas ayudan a evitar la génesis de adherencias, abdomen hostil y con ello la falla intestinal (24, 25). En caso de producirse adherencias, su resección debe realizarse con instrumentos cortantes fríos (tijeras), irrigar las asas intestinales con solución isotónica cada 15 minutos después de estar expuestas, evitar el uso de drenajes y suturas altamente reactivas (seda, poliéster) y usar guantes sin talco (24). En un paciente con abdomen hostil deben evitarse al máximo los procedimientos quirúrgicos. En la medida de lo posible debe optarse por procedimientos conservadores y de mínima invasión; sin embargo, existen situaciones apremiantes en las que la intervención quirúrgica es necesaria sobre todo con el objeto de control de sepsis y síndrome compartimental abdominal.

REFERENCIAS

1. O'Keefe SJD, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 6-10.
2. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2014; 34:171-80.
3. 3Di Baise JK Pathophysiology of short bowel syndrome. 2018 recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-short-bowel-syndrome>.
4. Di Baise JK Management of the short bowel syndrome in adults. 2018 recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/management-of-the-short-bowel-syndrome-in-adults>.
5. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008; 27: 328-39.
6. Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6:181-191.
7. Arenas H, Garcia, Anaya. Abdomen hostil: Manual de práctica clínica. MEDUS-AFE 2016. Págs: 6-10.
8. Guía de Práctica Clínica (s.f) Síndrome de Intestino Corto Tratamiento médico-nutricional. Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatálogoMaestro/IMSS_592_13_INTESTINOCORTO/592GRR.pdf.

9. Beath SV, Kelly DA. Total Parenteral Nutrition induces cholestasis. *Prevention. Clin Liver Dis.* 2016; 20(1):159-76.
10. Stultz JS, Tillman EM, Helms RA. Plasma citrulline concentration as a biomarker for bowel loss and adaptation in hospitalized pediatric patients requiring parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2011; 26: 681-7.
11. Amiot A, Messing B, Corcos O, et al. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2013; 32:368.
12. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, Gabe S, Pape UF, Schneider SM, Virgili Casas MN, Ziegler TR, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41:946-951.
13. Iyer K. Short bowel syndrome: navigating treatment decisions in a complex clinical picture to improve patient outcomes and quality of life. Recuperado de http://c.peerview.com/inBrief/programs/150204593/downloads/PVI_monograph_ZKZ.pdf
14. Asociación Mexicana de Cirugía General A.C. Comité de Elaboración de guías de Práctica Clínica (2014). Guía de práctica clínica: abdomeno hostil. Recuperado de https://amcg.org.mx/images/guiasclinicas/abdomen_hostil.pdf.
15. Carrera-Hueso FJ, Carrera-Hueso JA, Llorente I. Aplicaciones terapéuticas de la octreótida. *Med Clin.* 1996; 106: 505-516.
16. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal mucosal adaptation. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4614-27.
17. Ziegler TR, Fernández-Estívariz C, Gu LH, Bazargan N, Umeakunne K, Wallace TM. Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:922-30.
18. Platell CFE, Coster J, McCauley RD, Hall JC. The management of patients with the short bowel Syndrome. *World J Gastroenterol.* 2002; 8:13-20.
19. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, Burnett OL. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2001; 20: 319- 23.
20. Pérez de la Cruz A. J., Moreno-Torres Herrera R., Pérez-Roca C. Tratamiento nutricional del fallo intestinal y potenciales mecanismos de estimulación. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 86-102.
21. Shatnawei A, Parekh NR, Rhoda KM, Speerhas R, Stafford J, Dasari V, Quintini C, Kirby DF, Steiger E. Intestinal failure management at the Cleveland Clinic. *Arch Surg.* 2010; 145:521-7.
22. Burgos-Peláez R, Cuerda-Compes M C, García-Luna P P, Martínez-Faedo C, Mauri-Roca S, Moreno-Villares J M, Virgili-Casas N, Wanden-Berghe C. Teduglutida: revisión de su uso en el síndrome de intestino corto. *Nutr. Hosp.* 2016; 33: 969-977.

23. Parrish CR, DiBaise JK. Managing the Adult Patient With Short Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017; 13: 600-608.
24. Smith KH, Saunders JA, Nugent KP, Jackson AA, Stroud MA. Reduced parenteral nutrition requirements following anastomosis of a short residual colonic segment to a short jejunum. *J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35:732-5.
25. FDA. Banned devices; ban powdered surgeon's gloves, powdered patient examination gloves, and absorbable powder for lubricating a surgeon's glove. Recuperado de <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/economicanalyses/ucm532959.pdf>.

PROBIÓTICOS

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Hospital Ángeles del Pedregal
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS HISTÓRICOS

El término pro-biótico “a favor de la vida”, empleado para designar microorganismos con efectos benéficos en la salud de humanos y animales tiene una historia no científica que se remonta a referencias del Antiguo Testamento, en el que se atribuía la longevidad de Abraham al consumo de leche ácida, así como al historiador romano Plinio, quien en el año 76 a.C. sugería la administración de alimentos lácteos fermentados para tratamiento de las gastroenteritis.

Hace más de un siglo, en 1857 Louis Pasteur identificó a las bacterias ácido lácticas (BAL) como responsables de la fermentación del yogur. En 1892, Albert Döderlein propuso que las bacterias vaginales (bacilos de Döderlein) producían ácido láctico y, con ello, eran benéficas para el microambiente vaginal.

En 1910 Eli Mechnikoff relacionó el uso de BAL con la longevidad y salud de pobladores de aldeas de los Balcanes, nada lejos de lo que posteriormente, la evidencia científica ha confirmado. Sugirió que las bacterias proteolíticas como los clostridios podían ser sustituidas por BAL como *Lactobacillus delbrueckii* *sps. bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* *sps salivarius* para impactar en la salud y promover la longevidad. Al mismo tiempo Henry Tissier describió la disminución de Bifidobacterias en niños con gastroenteritis. Hace justo un siglo atrás Alfred Nissle descubrió una cepa no toxigénica de *Escherichia coli* presente en un paciente no contagiado en una epidemia de shigelosis, siendo ésta la primer bacteria probiótica no BAL catalogada como E. coli cepa Nissle 1917 por su año de descubrimiento, en mostrar un beneficio en la salud humana.

En 1930 Minoru Shirota aisló *Lactobacillus casei shirota* para fabricar leche fermentada como preventivo y tratamiento de la diarrea. En 1965 Lilly y Stillwell descubrieron las sustancias secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otros y es en 1989 cuando Roy Fuller acuña la palabra “probiótico” para denominar a organismos vivos con efecto benéfico para la salud del huésped.

En 1992 Havenaar y Huis in't Veld propusieron que un probiótico debía ser un "monocultivo o cultivo mixto viable de bacterias que al ser empleado en animales o seres humanos afectará benéficamente al huésped mejorando las propiedades de la microbiota autóctona". En 1998 el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida en Bruselas definió a los probióticos como "microorganismos vivos, que cuando son ingeridos en cantidades suficientes tienen efectos benéficos sobre la salud, más allá de sus atributos nutricionales convencionales" (1-6).

En 2001 La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso como definición de probióticos la siguiente: "Microorganismos vivos que cuando son administrados en la cantidad adecuada ejercen un efecto benéfico sobre la salud del huésped". La definición de la OMS fue recientemente confirmada por la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) en el consenso efectuado en 2014 (7). Con todo lo anterior y en el entendido de que el término y el uso de probióticos tienen muchos años de historia con múltiples hallazgos científicos relacionados, así como su intervención en la manipulación de la microbiota intestinal como estrategia para mejorar nuestra salud, se abordarán las evidencias que existen del uso de probióticos y prebióticos en Gastroenterología actualmente.

DEFINICIONES Y CARACTERIZACIONES

Probiótico: organismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio en la salud del hospedero (8).

Bacteria ácido láctica (BAL): clasificación funcional de bacterias fermentadoras no patógenas, no toxigénicas, Gram-positivas que están asociadas con la producción de ácido láctico a partir de hidrato de carbonos haciéndolos útiles para la fermentación de alimentos. Especies como *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Streptococcus thermophilus* se incluyen en este grupo. Debe aclararse que, aunque muchos probióticos son BAL, otros son cepas de *E. coli*, cepas formadoras de esporas y levaduras (9).

Fermentación: es el proceso por el que un microorganismo transforma por medio de oxidación incompleta que no requiere oxígeno un nutrimento (generalmente, un hidrato de carbono) en otros compuestos orgánicos, habitualmente ácido acético, propiónico, láctico o butírico, etanol o butanodiol (9).

Una cepa probiótica se identifica por género, especie y subespecie (si aplica) y una designación alfanumérica que distingue la cepa específica y que corresponde al depositario internacional de la cepa. En la comunidad científica se ha acordado respetar esta nomenclatura en las cepas probióticas (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de cepas probióticas.

Género	Especie	Subespecie	Designación de cepa	Designación Internacional depositaria
<i>Saccharomyces</i>	<i>boulardii</i>	<i>cerevisiae</i>	745	CNCM: Colección Nacional de cultivos Microbianos
<i>Lactobacillus</i>	<i>helveticus</i>	-	52	RO: Instituto Rosell
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003: National Collection of Industrial and Marine Bacteria
<i>Lactobacillus</i>	<i>plantarum</i>	-	7484	CECT: Colección Española Cultivos Tipo
<i>Lactobacillus</i>	<i>plantarum</i>	-	GG	ATTC 53103: American Type Culture Collection

Elaboración propia.

La identificación de la cepa debe ser establecida por técnicas genéticas recomendadas para garantizar y verificar que a lo largo del tiempo no cambian y está intacto el código genético que le da origen (10). Cabe resaltar que las marcas comerciales y el nombre en el mercado no son controladas por la comunidad científica; sin embargo, tanto la WGO como el ISAPP promueven como requisito que las cepas probióticas estén mencionadas por nombre y en la cantidad correcta a la que se atribuyen los beneficios en la salud (6,7 y 9).

MECANISMOS DE ACCIÓN Y EL USO CLÍNICO DE PROBIÓTICOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Los mecanismos de acción propuestos de los probióticos pueden resumirse en: 1. Impedir la adhesión de bacterias patógenas al epitelio intestinal, algunos con la capacidad de producir agentes inhibitorios; 2. Fortalecer la respuesta inmune intestinal; 3. Mantener las concentraciones normales de ácidos grasos de cadena corta; 4. Modular la función del sistema inmune, como la supresión de citocinas proinflamatorias; 5. Reparar la permeabilidad intestinal; 6. Suprimir el crecimiento de bacterias patógenas vinculando directamente bacterias Gram-negativas; 7. Favorecer la regulación intestinal de absorción de electrolitos (9-10).

Los probióticos más empleados en la práctica clínica son *Lactobacilos*, *Bifidobacterias* y *Saccharomyces*, entre otros. Todos tienen una participación importante en mantener el equilibrio inmunológico en el tracto gastrointestinal a través de la interacción directa con células inmunes. La efectividad de los probióticos depende de la cepa, especie, dosis y enfermedad específica; y la duración de la terapia depende de la indicación clínica. Las actuales recomendaciones clínicas en gastroenterología pueden agruparse con base en el beneficio clínico establecido (Tabla 2).

Tabla 2. Implicaciones prácticas de consenso y grado de evidencia por su efecto en los síntomas e indicaciones clínicas

Grado de evidencia	Síntomas / indicaciones
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - Mayoría de síntomas de SII y Dolor abdominal en SII - Prevención o reducción de diarrea en pacientes con antibióticos, incluyendo erradicación por <i>H.pylori</i>.
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> - Mayoría de síntomas en SII-D - Impacto en número de deposiciones - Impacto en distensión
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos síntomas de SII-E
Muy bajo	<ul style="list-style-type: none"> - Flatulencia en SII - Diarrea en SII

Modificada de Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1054–70.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS PROBIÓTICOS

La presencia de probióticos en el intestino afecta directamente su estructura, ya que aumenta su superficie de absorción, renueva las células del epitelio e incrementa el tamaño de las vellosidades; y su función, ya que aumenta el contenido intraluminal de sustancias, activan neurotransmisores involucrados en el movimiento intestinal (ej: 5-HT) e interactúan con el huésped modulando la expresión de genes relacionados con funciones intestinales, o bien, con el consumo o producción de componentes genotóxicos (4, 6-8).

CAPACIDAD METABÓLICA DE LOS PROBIÓTICOS

Muchos probióticos son generadores de enzimas que favorecen la hidrólisis de glúcidos, proteínas y lípidos, mecanismos por los que se obtienen nutrimentos y se produce energía.

La fermentación de hidrato de carbonos, ocasiona que se disminuya el pH intestinal y se favorece la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que conocemos como butírico, isobutírico, valérico, capróico, propiónico, acético, todos estrechamente ligados con la nutrición y actualmente en estudios de permeabilidad intestinal, como protectores de “endotoxemia intestinal”.

Los probióticos participan directamente en la síntesis de vitaminas (ácido fólico, vitamina K) y favorecen la absorción de minerales como calcio, magnesio y hierro (4, 8, 9).

MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS Y SUSTANCIAS PREBIÓTICAS

De los tres principales enterotipos localizados como parte de la microbiota intestinal humana (*Prevotella*, *Ruminococcus* y *Bacteroides*), se conocen actualmente múltiples bacterias con acción probiótica como *Lactobacillus casei*, *helveticus*, *acidophilus*, *ramnosus* y *reuteri*; *Bifidobacterium animalis*, *longum*, *infantis* y *lactis*; *Bacillus clausii* y *Saccharomyces boulardii*, todos ellos con una acción específica dependiendo de su cepa y designación taxonómica.

Algunos probióticos tienen dentro de sus características específicas la capacidad de generar bacteriocinas o sustancias antimicrobianas contra otras bacterias e incluso cepas distintas de su misma especie, confiriéndoles una propiedad “bactericida” en el entorno intestinal, siendo éste uno de los requisitos para que una cepa se considere probiótica, además de que sea de origen humano, tolere el ácido gástrico y la bilis, tenga capacidad de adhesión en el intestino y, por tanto, de permanencia en el tracto digestivo y sea antagonista a las bacterias patógenas. Todas estas características confieren a un probiótico un verdadero impacto en la salud (1-3, 5).

La respuesta biológica de una cepa probiótica depende también de su preparación y presentación. Ej: *Lactobacillus plantarum* en su fase de crecimiento estacionario expresa TNF- α , mientras que en su fase de crecimiento exponencial induce genes asociados con actividad antiinflamatoria (9, 10).

EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

La evidencia clínica indica que los probióticos son efectivos en el tratamiento y prevención de diarreas agudas, gastroenteritis virales, diarreas asociadas a antibióticos, algunas alergias, síndrome de intestino irritable, enterocolitis necrosante, enfermedad inflamatoria intestinal y pouchitis.

Existen tres revisiones recientes sobre grados de recomendación de uso de probióticos: la Americana, del grupo de Yale, la de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) y una reciente revisión sistemática del uso específico en el manejo

de enfermedades gastrointestinales que no sólo asigna un grado de evidencia y de recomendación, sino también uno de acuerdo entre los consensuantes (9, 11). Es importante mencionar que, cuando se publicó un estudio comparativo de estas tres guías, algunos productos probióticos no eran conocidos en algunos países, por lo que su exclusión no implicaba que no se validaran para uno u otro grupo (Cuadro 1).

Cuadro 1. Beneficios atribuidos a cepas probióticas

- Reducción de riesgo de desarrollo de diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos.
- Reducción de la incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- Reducción significativa del riesgo de encefalopatía hepática, con beneficio en hígado graso no alcohólico y en esteatohepatitis no alcohólica.
- Incremento de la tasa de remisión en adultos con colitis ulcerosa.
- Disminución del dolor abdominal y mejoramiento en escalas generales para evaluar síntomas por síndrome de intestino irritable en niños y adultos.
- Reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante y mortalidad en prematuros.

Modificada de Sequoia J, Jennings W, Dorn B, Medical VA, Carolina S. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: Am Fam Physician. 2017;96(3).

NOVEDADES Y AVANCES

Con base en distintas alteraciones encontradas en la microbiota intestinal han surgido estudios y líneas de investigación sobre el impacto de algunas bacterias probióticas o mezclas de probióticos para restablecer las funciones del eje cerebro-intestino, no sólo en síndrome de intestino irritable o enfermedad inflamatoria intestinal o en diarreas infecciosas o asociadas al uso de antibióticos, sino también en estados de ánimo, autismo, depresión, e incluso en obesidad, encefalopatía hepática, esteatohepatitis y diversas entidades donde el intestino y su microbiota son determinantes en un estado de enfermedad, secundaria a la presencia de citocinas inflamatorias, péptidos asociados a glucagon 1 y 2, o bien concentración de lipopolisacáridos (10-12).

SEGURIDAD

Los probióticos han sido usados empíricamente a lo largo de años, y desde que se han empleado con intentos benéficos en la salud, no han demostrado reportes de

riesgos, sin embargo se sugiere sean empleados con precaución en pacientes neonatos prematuros y en inmunocomprometidos.⁽⁹⁾

Algunas especies de lactobacilos y bifidobacterias son residentes normales sin que causen infección o toxicidad. Los bacilos ácido-lácticos han estado asociados a la fermentación de alimentos y son parte de nuestra dieta tradicional.

La FDA en los EUA no se ha pronunciado en contra del uso de probióticos por algún riesgo de enfermedad; de hecho son solo considerados como suplementos alimenticios y coadyuvantes de terapias ya establecidas para el tratamiento de algunas enfermedades (10,12).

CONCLUSIONES

El conocimiento y aplicaciones clínicas del uso de probióticos es creciente. El empleo de probióticos en una entidad clínica siempre tendrá una intención coadyuvante que debe considerar el efecto concreto de la cepa en específico.

El mayor consenso de aplicación clínica es en diarreas infecciosas, diarreas asociadas al uso de antibióticos disminuyendo y previniendo la duración e intensidad del cuadros diarreicos, incluyendo diarrea por *Clostridium difficile*.

Las guías actuales arrojan importante información con respecto a la aplicación clínica de los probióticos en general 9, 10, 12).

BIBLOGRAFÍA

1. Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber (The vaginal transsudate and its significance for childbed fever). Centralblatt für Bacteriologie. 1892; 11:699-700.
2. Metchnikoff I. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. En: Heinemann W (Ed.) The prolongation of life: Optimistic studies. Butterworth-Heinemann, London 1907:161-183.
3. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de l'intestin. CR Soc Biol 1906; 60:359-361.
4. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147(3659):747-748.
5. Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol. 1989; 66(5):365-378.
6. Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization Expert Consultation (WHO). Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. En: FAO Food and Nutrition Paper 85, 2006, ISBN 92-5-105513-0.

7. Hill C. The international Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2014;11,506-514.
8. Gibson G. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2017; 14, 491-502.
9. Guarner F., Sanders ME., Eliakim R. World Gastroenterology Organisation, 2017,1-36 Global Guideline Probiotics and Prebiotics.
10. Wilkins T. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: a Summary of Evidence *Am Fam Physician*. 2017;96(3):170-178.
11. Hungin AP, Mulligan C et al. Systematic review:probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice –an evidence- based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 864-886.
12. Floch M, Walker A, et al. Recommendations for Probiotic Use -2011 Update. *J. Clin Gastroenterol* 2011; 45: S168-S171.

ARGININA

Dra. Isabel Martínez del Río Requejo¹, Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora², Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava³

¹Jefe de la División de Nutrición
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
ISSSTE

^{2,3}Investigadora
Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

La arginina es un aminoácido condicionalmente indispensable que participa en distintos procesos metabólicos como la síntesis de moléculas (óxido nítrico, poliaminas, prolina, glutamato, creatina, agmatina), la secreción de hormonas (insulina, glucagón, catecolaminas, prolactina y hormona de crecimiento), en la síntesis proteínica y como sustrato en el ciclo de la urea (1,2). Este importante aminoácido puede obtenerse de la dieta o sintetizarse de manera endógena mediante la conversión de glutamina a citrulina en intestino delgado. La citrulina es el principal precursor de arginina en el riñón. Alrededor del 50% de la arginina ingerida va a la circulación portal y el resto a la circulación mesentérica (2,3).

La degradación de la arginina depende de dos tipos de arginasas: la tipo I, enzima final del ciclo de la urea en el hígado; y la tipo II, responsable de la degradación intracelular de la arginina y de la producción final de la hidroxiprolina, que participa directamente en la formación de colágeno para la cicatrización.

El papel más estudiado de la arginina es ser precursor en la síntesis de óxido nítrico (NO), un gas producido por el endotelio vascular que participa en la vasodilatación, regulación de la expresión de las células musculares lisas vasculares, antiagregación plaquetaria e inhibición de la adhesión leucocitaria local (2).

La arginina participa como sustrato en la síntesis de las tres isoformas de NO: óxido nítrico endotelial (eNOS), óxido nítrico neuronal (nNOS) y óxido nítrico inducible (iNOS). El óxido nítrico constitutivo (cNOS) es responsable de la producción de NO en el contexto fisiológico, mientras que el iNOS se produce en circunstancias patológicas (4,5).

En situaciones fisiológicas en las que no existe la suficiente concentración de arginina se produce peroxinitrilo, una especie reactiva de nitrógeno, a partir de otros radicales libres (2).

La dimetil-arginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor competitivo de la arginina cuyas concentraciones se encuentran elevadas en pacientes con disfunción endotelial

(2). El aumento de colesterol de baja densidad oxidado (c-LDL) y de homocisteína elevan la producción de ADMA, lo que disminuye la síntesis local de NO, y por tanto, disminuye de manera competitiva su acción (2).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

El NO participa en diversos procesos fisiológicos. En el tracto gastrointestinal está implicado en la motilidad, secreción y absorción; y en procesos fisiopatológicos como la cirrosis hepática, el síndrome hepatorenal y el síndrome hepatopulmonar.

Tracto gastrointestinal

El NO interviene en mecanismos que mantienen la integridad del epitelio gástrico. Media sus efectos como un mensajero fisiológico a través de la producción de guanósil monofosfato cíclico (cGMP) al activar la guanilato ciclasa. La motilidad del tracto gastrointestinal está directamente controlada por neuronas motoras entéricas inhibitorias y excitatorias que inervan las capas del músculo liso. Alrededor del 50% de los nervios en el sistema nervioso entérico contienen nNOS, de tal forma que se ha demostrado que los mecanismos de NO desempeñan un papel en la regulación de la actividad motora del intestino delgado en el hombre, incluso en ayuno (5).

En la luz intestinal, el NO tiene una vida media de menos de 6 s y se convierte rápidamente en nitrito y nitrato en presencia de oxígeno y agua. Además, participa en el transporte intestinal de agua al actuar directamente sobre el epitelio y el flujo sanguíneo o indirectamente al estimular los reflejos neuronales, la liberación de sustancias y la interacción con otros agentes. Cuando el NO activa la guanilatociclasa soluble genera el ya mencionado GMPC, un potente activador de la secreción intestinal. La expresión de nNOS en células parietales sugiere una participación de NO endógeno en la regulación de la secreción de ácido gástrico (5).

El papel de la arginina en la enfermedad

La alta producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) se asocia con el estrés oxidativo, lo que incrementa el riesgo de desarrollar diferentes enfermedades. Las ROS como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) como el óxido nítrico y el peroxinitrilo, ocasionan daño a los lípidos, proteínas y DNA de diferentes estructuras (1,2).

El estrés oxidativo se da como consecuencia de un desequilibrio entre la producción de radicales libres y el sistema antioxidante. En un estudio realizado en ratas se encontró que la L-arginina (a través de la prevención de la generación de radicales libres vía NO) induce una respuesta antioxidante estimulando la síntesis de glutatión y activando la vía de factor nuclear eritroide 2 (NF-E2) (1). El NF-E2 actúa como un sensor para el estrés oxidativo y regula el sistema de defensa antioxidante endógeno

del organismo, y la activación de esta vía estimula la síntesis de glutatión, uno de los principales antioxidantes del organismo (1). En este mismo estudio se observó que las ratas expuestas a una mayor cantidad de L-arginina presentaron un barrido más rápido de superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, sugiriendo que esta actividad depende de la disponibilidad de este aminoácido. La arginina es capaz de donar un electrón al radical libre, interrumpiendo la reacción en cadena y limitando de esta forma la capacidad oxidativa (1).

Cirrosis hepática

Los pacientes con cirrosis presentan anomalías circulatorias, entre ellas alteración de la microcirculación hepática e hiperemia sistémica y mesentérica. El NO desempeña un papel importante en la modulación de la circulación hepática y mesentérica bajo condiciones fisiológicas y patológicas. Esto debido a que la contractilidad de las células estrelladas del hígado depende del control dinámico del equilibrio entre la endotelina/óxido nítrico. Kakumitsu et al., evaluaron el efecto de la L-arginina en la circulación sistémica, mesentérica y hepática en pacientes con cirrosis. Encontraron que la infusión de L-arginina aumenta el flujo sanguíneo portal hepatopetal en el hígado cirrótico, además de inducir una vasodilatación hepática marcada manifestada por la reducción de la resistencia sinusoidal hepática y el aumento del flujo sanguíneo hepático. A pesar de una disminución en la resistencia sinusoidal hepática, el gradiente de presión venosa hepática aumenta después de la infusión de L-arginina. Las áreas vasculares mesentérica y hepática de la cirrosis mostraron una mayor susceptibilidad a la acción dilatadora de la L-arginina (6).

Síndrome hepatorenal (SHR)

Es una falla renal aguda en pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal presentan cirrosis avanzada o en pacientes con falla hepática aguda idiopática (7). Se categoriza según el tiempo de desarrollo de la falla renal aguda. El SHR tipo 1 se caracteriza por un empeoramiento rápido de la función renal (duplicación de los niveles séricos de creatinina o >2.5 mg/dL, una disminución $>50\%$ del aclaramiento de creatinina o de la tasa de filtración glomerular en < 2 semanas). En el SHR tipo 2, la falla renal es más gradual (8).

Las principales manifestaciones clínicas del SHR son ascitis, disfunción hepática parénquima, oliguria, hipotensión e hiponatremia (9).

Uno de los principales factores desencadenantes de esta complicación en cirrosis es la vasodilatación arterial en la circulación esplénica desencadenada por la hipertensión portal. En este síndrome, la síntesis de arginina puede disminuir, lo que ocasiona una reducción en la actividad del NO y, por tanto, una vasoconstricción que

ocasiona fallas funcionales en el riñón. Debido a sus propiedades vasodilatadoras, el uso de arginina no es recomendado en esta patología (9,10).

Síndrome hepatopulmonar (SHP)

Es una complicación frecuentemente encontrada en pacientes cirróticos, en quienes existe una alteración en el intercambio de gases debido a una dilatación en los vasos sanguíneos. Éste puede ser asintomático o presentarse con disnea, platipnea, cianosis o acropaquías (11). El mecanismo causante de este síndrome aún no se conoce en su totalidad, pero se ha relacionado con una disminución en la función hepática y con los cambios vasculares asociados a cirrosis (12).

Uno de los mecanismos de acción de este síndrome está basado en el aumento en la síntesis de endotelina-1, lo que incrementa la expresión de la enzima óxido nítrico-sintetasa endotelial en la circulación pulmonar. Esto correlaciona con las concentraciones elevadas de óxido nítrico en el aliento de los pacientes (12). Otra teoría sugiere que existe una acumulación de células intravasculares mediadas por el TNF- α que producen óxido nítrico sintetasa inducible y de igual forma, aumenta la producción de monóxido de carbono, que induce a su vez la vasodilatación en el músculo liso vascular (13). Debido a estos mecanismos, el uso de arginina se contraindica en esta patología.

INDICACIONES CLÍNICAS

La L-arginina es un aminoácido importante tanto en procesos fisiológicos como patológicos; sin embargo, su suplementación puede requerirse en condiciones especiales tales como desnutrición, producción excesiva de amoníaco, quemaduras, infecciones, diálisis peritoneal, alteraciones en el ciclo de la urea o en su síntesis y en sepsis. Tousolis y et al, sugirieron que la suplementación con L-arginina puede ayudar al tratamiento de las condiciones asociadas con la reducción de la biosíntesis de NO (14,15).

Enfermedades cardiovasculares

El endotelio juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. El NO regula varios procesos importantes que incluyen tono y resistencia vascular, rigidez arterial, presión arterial y actividad plaquetaria. La alteración de la producción de NO ha sido relacionada con enfermedades como la aterosclerosis, hipertensión, vasoespasmo cerebral y coronario, y en el daño por reperfusión (16, 17).

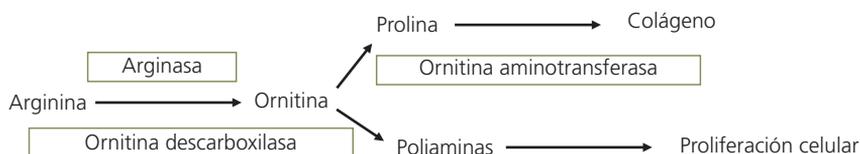
La disfunción endotelial es un fenómeno relacionado con el deterioro en la capacidad de las para células para sintetizar NO. En diversos ensayos clínicos controlados se ha demostrado que la administración de L-arginina a largo plazo mejora los sínto-

mas de la enfermedad cardiovascular, en tanto que en otros no se confirma su beneficio. Schulman et al, informaron, de hecho, una mayor mortalidad de los sujetos que recibieron L-arginina después de un primer infarto de miocardio que aquellos que recibieron placebo. Existen varios mecanismos potenciales por los cuales la L-arginina podría ser dañina para los pacientes que se recuperan de un infarto, incluyendo la posibilidad del aumento de homocisteína, ocasionado disfunción endotelial y aterosclerosis (18-20).

Cicatrización

La arginina provee metabolitos indispensables para la síntesis y depósito de colágeno, proliferación celular y angiogénesis (Figura 1). Además, estimula el transporte de aminoácidos en las células y participa en la síntesis proteínica, funcionalidad de los linfocitos T y actúa como precursor de NO, cuyas propiedades son esenciales para la cicatrización de heridas (3, 21).

Figura 1. Proceso de síntesis y deposición de colágeno



Modificado de: Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. WOUND REP REG. 2003; 11 (6):419-423.

Por lo anterior la L-arginina parece influir favorablemente en la curación de úlceras por presión al afectar los cambios microvasculares y de perfusión, mejorando la producción de colágeno a través de la síntesis de prolina. Se ha demostrado que este aminoácido en dosis de 17 y 24 g mejora el depósito de colágeno en las heridas (22,23).

Cirrosis hepática

El inicio temprano de la nutrición parenteral (NP) está indicado en pacientes cirróticos con desnutrición moderada o grave que no pueden alimentarse por vía oral o enteral y en pacientes con encefalopatía hepática cuando los reflejos de tos y deglución estén comprometidos (24).

Se ha descrito que después del trasplante de hígado, el apoyo nutricional temprano disminuye la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los periodos de ventilación mecánica. Al comparar el apoyo nutricional enteral contra el parenteral se observó

que ambas vías de alimentación son efectivas, aunque hubieron menos infecciones virales y mejor retención de nitrógeno en pacientes con nutrición enteral (24).

Pancreatitis aguda

Petrov realizó una revisión sistemática acerca de los beneficios de la adición de sustancias inmunomoduladoras en la nutrición enteral en comparación con las fórmulas enterales estándar en pacientes con pancreatitis aguda y concluyeron que las fórmulas enterales con glutamina, arginina y/o ácidos grasos $\omega-3$ no tienen impacto en el curso de la pancreatitis aguda (25). Pearce tampoco encontró, después de tres días de administrar esta fórmula en pacientes con pancreatitis aguda, diferencias significativas en el puntaje de APACHE II ($p=0.640$). Sorprendentemente, la proteína C reactiva fue mayor en el grupo con la fórmula inmunomoduladora que en el grupo control ($p=0.220$) (26). La suplementación excesiva de arginina podría provocar un efecto perjudicial para el páncreas, debido al aumento en la biosíntesis de NO (25). No existe aun suficiente información para recomendar una fórmula inmunomoduladora en la pancreatitis aguda. Por lo tanto, se recomienda inicio de temprano de alimentación enteral con fórmula estándar (27).

Paciente crítico

La arginina es un aminoácido condicionalmente indispensable en situaciones de estrés, ya que modula la respuesta inflamatoria e inmunológica y mejora la función de las células T (28,29). La guía de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral [American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)] recomienda el uso de las fórmulas enterales inmunomoduladoras con arginina en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y en el perioperatorio en la UCI y no utilizarse de manera rutinaria en el paciente crítico (30). La guía de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral [European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)] recomienda el uso de fórmulas inmunomoduladoras adicionadas con arginina, nucleótidos y ácidos grasos $\omega-3$ en pacientes con cirugía digestiva electiva, trauma, sepsis leve (APACHE <15) y, sin embargo, la desaconseja en sepsis grave, debido a que se ha asociado con una mortalidad significativamente más alta en los pacientes de la UCI en comparación con los alimentados mediante fórmula estándar (44.4% versus 14.3%, $p=0.039$) (31,32).

La cirugía mayor del tracto gastrointestinal conlleva una agresión biológica que se traduce en una serie de fenómenos cardiovasculares y metabólicos (respuesta metabólica al trauma). Se recomienda utilizar dietas adicionadas con arginina, ácidos grasos, $\omega-3$ y nucleótidos después de cirugía abdominal (29).

Los pacientes en UCI hemodinámicamente inestables con mala perfusión intestinal no deben ser suplementados con arginina. En general, estos pacientes no deben

alimentarse por vía enteral debido a que podría ocurrir una lesión isquémica mesentérica (28).

Las investigaciones actuales no respaldan el uso de fórmulas inmunomoduladoras con arginina en la mayoría de los pacientes críticos, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), sepsis grave o en el síndrome de disfunción multiorgánica (33).

EFFECTOS ADVERSOS DE ARGININA

La arginina está disponible en numerosas fuentes. La ingestión normal de arginina en una dieta occidental es entre 5 y 7 g/día, mientras que la producción endógena se estima entre 15 y 20 g. La administración oral de arginina en pequeñas dosis no parece causar ningún síntoma gastrointestinal, pero se han observado efectos adversos con dosis mayores de 10 g: náuseas, vómito o diarrea; en dosis mayores de 30 g tiene efectos potentes en el intestino (28, 34).

REFERENCIAS

1. Liang M, Wang Z, Li H, Cai L, Pan J, He H, Wu Q, Tang Y, Ma J, Yang L. L-Arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway. *Food and Chemical Toxicology*. 2018; 115:315-328.
2. Duarte-Mote J, Espinosa-López RF, Díaz-Meza S, Sánchez-Rojas G, Lee-Eng Castro VE, Mijangos-Chávez, J, et al. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex*. 2008; 24:397-406.
3. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Rep Reg*. 2003; 11:419-423.
4. Stettner N, Rosen Ch, Bernshtein B, Gur-Cohen Sh, Frug J, Silberman A, et al. Induction of nitric-oxide metabolism in enterocytes alleviates colitis and inflammation-associated colon cancer. *Cell Reports*. 2018; 23:1962-1976.
5. Kochar IN, Chandewal VA, Ravindra L, Kochar B, Kochar NP. Nitric oxide and the gastrointestinal tract. *Int. J. Pharmacol*. 2011; 7:31-39.
6. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, Kim T, Akiyoshi N, Ota K, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 377-382.
7. Venkat D, Venkat K. Hepatorenal syndrome. *South Med J*. 2010; 103(7):654-69.
8. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007; 46(5):935-46.
9. Runyon BA. (2018) Hepatorenal Syndrome. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome>.

10. Ginès P, Solà E. Síndrome Hepatorrenal. *Nefrol al dia*. 2013;7.
11. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(9):539–49.
12. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi K, et al. Role of Nitric Oxide in Hepatopulmonary Syndrome in. *Crit Care Med*. 2001; 164:879–85.
13. Muñoz-Jackson G. Síndrome Hepatopulmonar. *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica LXXI*. 2014;(611):395–401.
14. Mohammed HS. Role of L-arginine supplementation in preventing obesity “ultrahistochemical studies”. *European Scientific Journal*. 2013; 9(36): 387-403.
15. Tousoulis D, Böger RH, Antoniades C, Siasos G, Stefanadi E, Stefanadis C. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4(5):274–83.
16. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru I, Mangoni AA. Homoarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2018:e2160.
17. Benavides TMC, Pinzón TA. Óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Rev Col Anest*. 2008; 36: 45-52.
18. Dubó S, Gallegos D, Cabrera L, Sobrevia L, Zuñiga L, González M. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial L-arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front. Physiol*. 2016; 7 (74): 1-19.
19. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr*. 2007; 137: 1650S-1655S.
20. Schulman PS, Becker CL, Kass AD, Champion CH, Terrin LM, Forman S, et al. L-arginine Therapy in Acute Myocardial Infarction The vascular Interaction with Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2006; 295 (1):58-64.
21. Saghaleini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care Med*. 2018; 22(4):283-289.
22. Schols MG, Heyman H, Meijer PE. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: An overview of studies with an arginine enriched Oral Nutritional Supplement. *Journal of Tissue Viability*. 2009: 18:72-79.
23. De Luis D, Aller R. Revisión sistemática del soporte nutricional en las úlceras por presión. *An Med Interna*. 2007; 24(7):342-345.
24. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clinical Nutrition*. 2009: 436-444. Petrov SM, Atduev AV, Zagainov EV. Advanced enteral therapy in acute pancreatitis: Is there a room for immunonutrition? A meta-analysis. *Int J Surg*. 2008; 119-124.

25. Pearce BC, Sadek AS, Walters MA, Goggin MP, Somers SS, Toh KS et al. A Double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of enteral feed supplement with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted Acute severe pancreatitis. *J Pancreas*. 2006; 7:361-371.
26. Pérez N, Echeverri L, Mejía MA, López O, Vega S, Vélez C, et al. Nutrición en el paciente con pancreatitis aguda grave: guía de manejo clínico. *Rev Colomb Cir*. 2010; 25:104-20.
27. Zhou M, Martindale GR. Arginine in the Critical Care Setting. *J Nutr*. 2007; 137:1687S-1692S.
28. Sánchez AC, Zabarte MDAM, Bordejé LL. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Gastrointestinal surgery. *Nutr Hosp*. 2011; 26: 41-45.
29. McClave AS, Taylor EB, Martindale GR, Warren MM, Johnson RD, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016: 40:159-211.
30. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr*. 2006; 25:210-223.
31. Bertolini G, Lapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 834-40.
32. Stechmiller KJ, Childress B, Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Critical Care*. 2004; 13: 17-23.
33. Grimble KG. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *J Nutr*. 2007; 137:1693S-1701S.

PAPEL DE LA GLUTAMINA EN EL METABOLISMO Y EN EL APOYO NUTRICIONAL EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS: SU PATOGÉNESIS EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Dr. Daniel A. Calle Rodas, Dr. José Alberto González Regueiro,
Dr. Aldo Torre Delgadillo

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La glutamina es un aminoácido compuesto de 5 carbonos con 2 grupos amino. Este es el aminoácido libre más abundante en la circulación y en los depósitos intracelulares. Representa el 30% a 35% de todo el nitrógeno de los aminoácidos que se transportan en el plasma y más del 50% del conjunto de aminoácidos libres en el músculo esquelético y en el líquido cefalorraquídeo. Está presente en una concentración 10 veces mayor que cualquier otro aminoácido (1).

La glutamina se consideró por primera vez como una molécula biológicamente importante hace más de cien años cuando se sugirió que era un componente estructural de las proteínas. Posteriormente, en 1935, Hans Krebs describió el metabolismo de la glutamina, haciendo énfasis en la capacidad que tenían los tejidos de los mamíferos para hidrolizarla y sintetizarla, indicando así su papel metabólico central (2). Las funciones primordiales de la glutamina son su participación como intermediario en el metabolismo energético (síntesis de proteínas, proteólisis, gluconeogénesis, glucogenogénesis y combustible oxidativo para las células que proliferan rápidamente), como sustrato en la síntesis de moléculas peptídicas y no peptídicas (glutación, neurotransmisores, aminoácido, proteínas y bases de nucleótidos), y su papel homeostático como regulador del equilibrio ácido-base y en la desintoxicación del amoníaco.

Los primeros investigadores sobre el tema la clasificaron inicialmente como un nutrimento dietético o aminoácido no indispensable. En el año 1950, Harry Eagle destacó las funciones metabólicas importantes y únicas de la glutamina, demostrando que es un aminoácido indispensable para la replicación de las células de mamíferos que se cultivaban (3). Esto se veía reflejado en la necesidad que tenían los experimentadores en administrarla de forma continua para optimizar el crecimiento y la supervivencia de las células (4). Unos años más tarde, Lacy y Wilmore propusieron reconsiderar la clasificación de la glutamina como un aminoácido no indispensable y plantearon la hipótesis alterna sobre la glutamina considerándola que podría tra-

tarse de un nutrimento condicionalmente indispensable (5). Esta premisa se basó en un estudio donde se había demostrado que las concentraciones plasmáticas de glutamina disminuyen y el metabolismo de glutamina tisular aumenta drásticamente en muchos estados catabólicos de estrés, indicando que la síntesis endógena es insuficiente para la demanda y se requiere un suministro exógeno. Esta suposición ha sido respaldada por estudios recientes que han demostrado los efectos tróficos de las dietas suplementadas con glutamina en el crecimiento de tejidos específicos y en el balance total de nitrógeno corporal.

METABOLISMO DE LA GLUTAMINA

Las enzimas clave relacionadas con el metabolismo de la glutamina son la glutaminasa y la glutamina sintetasa, que catalizan los pasos limitantes en la utilización y la síntesis de ésta, respectivamente. La glutaminasa dependiente de fosfato es una enzima mitocondrial que hidroliza la glutamina a glutamato y amoníaco. El incremento en la actividad de la glutaminasa es característico de las células que se dividen rápidamente. La glutamina sintetasa es una enzima citoplásmica que cataliza el paso final en la síntesis de glutamina de novo, formando glutamina a partir de glutamato y amoníaco. Es común encontrar esta enzima con una actividad elevada en los tejidos productores de amoníaco y durante los estados catabólicos. Las actividades de estas dos enzimas parecen estar reguladas en parte por la interacción del genotipo del individuo con la dieta (6,7). Sin embargo, la concentración de glutamina en la circulación generalmente se mantiene en una concentración constante, ya que el metabolismo de la glutamina varía entre los órganos de acuerdo a la actividad de las enzimas clave. El músculo esquelético es el tejido con el reservorio más grande de glutamina y el sitio de síntesis más importante. La masa muscular tiene la capacidad de sintetizar glutamina de manera prolongada durante el estrés catabólico. En los periodos de hipermetabolismo, la proteólisis muscular desvía los aminoácidos a la gluconeogénesis y la síntesis de proteínas de fase aguda, transfiriendo el nitrógeno desde la reserva muscular a los sitios de mayor utilización.

La liberación de glutamina desde los pulmones es parte de un mecanismo homeostático que regula la concentración plasmática de amoníaco (8). La síntesis y liberación de glutamina pulmonar aumenta durante el período postquirúrgico, con la liberación o administración de glucocorticoides y en los estados hipermetabólicos.

En el hígado, la glutamina se utiliza como sustrato para la gluconeogénesis y para la síntesis de urea, reactantes de fase aguda y glutatión. El metabolismo hepático de la glutamina con relación a la síntesis de urea está implicado de manera importante en la desintoxicación de amoníaco y la regulación del pH debido a las propiedades reguladoras únicas de la glutaminasa hepática, la compartimentación acinar de la síntesis de urea y glutamina y un ciclo de glutamina entre hepatocitos periportales y perivenulares (9). Cuando incrementa el recambio proteínico, llega más amonio al

hígado y así aumenta el sustrato para la síntesis de glutamina. Cuando baja el aporte de proteínas en la dieta, disminuye la actividad de las enzimas que sintetizan urea y esto puede canalizar el amoníaco y el glutamato hacia la síntesis de glutamina.

El intestino utiliza grandes cantidades de glutamina para diversos procesos. El epitelio del intestino delgado absorbe en un primer paso el 30% de la glutamina que pasa por la luz del intestino o por la circulación esplácnica a través del torrente sanguíneo. La depleción de la glutamina se asocia con un deterioro en la estructura y función intestinal. A nivel renal la glutamina es importante en el equilibrio ácido-base y en la gluconeogénesis (10). Durante la acidosis, la utilización de glutamina se incrementa para producir amoníaco que se combina con iones de hidrógeno y se excreta en forma de amonio. La gluconeogénesis renal representa entre 20 al 25% de la liberación total de glucosa en la circulación en humanos post-absorción y la glutamina es el sustrato principal, a diferencia del hígado donde es la alanina. La importancia de la glutamina en el sistema inmunológico radica en su relación con la fagocitosis, presentación de antígenos, producción de citocinas, óxido nítrico, y síntesis de glutatión. La formación de N-acetilglucosamina, un componente de la mucina que protege la mucosa también depende de la glutamina.

Estas implicaciones acerca del metabolismo de la glutamina forman la base de los esfuerzos actuales para definir la utilidad clínica de la nutrición suplementada con glutamina. Existe evidencia sobre el papel y la utilidad que desempeña la glutamina en algunos trastornos gastrointestinales, como lo es principalmente en pancreatitis aguda grave, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto y enfermedades hepáticas. Sin embargo, los ensayos clínicos donde se ha intentado definir el papel de la suplementación con glutamina en estas enfermedades han proporcionado resultados contradictorios o no del todo satisfactorios para considerar su utilización de manera rutinaria en la práctica clínica.

PAPEL DE LA GLUTAMINA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Durante mucho tiempo, se desconocían las complicaciones metabólicas de la glutamina en ciertas patologías. En la actualidad se ha descrito un efecto perjudicial en los pacientes con enfermedades hepáticas, principalmente en cirrosis y asociado a complicaciones secundarias a esta, como es el caso de la encefalopatía hepática (EH), desorden neurológico que se presenta de forma aguda o crónica y es el astrocito la principal célula neuronal implicada. Mientras el factor principal en la patogénesis de EH es el aumento de la concentración de amonio en sangre y cerebro, la glutamina, un subproducto del metabolismo del amoníaco, se encuentra en alta concentración en el cerebro y líquido cefalorraquídeo (11).

Otra patología comprometida por el metabolismo de la glutamina es la falla hepática aguda (FHA), también conocida como insuficiencia hepática aguda, caracterizada

por la disfunción súbita de la síntesis hepática asociada a coagulopatía y encefalopatía. Esta última se caracteriza por edema cerebral citotóxico e incremento cerebral de amonio (12). Sin embargo es importante recalcar que la FHA, independientemente de su gravedad y el curso de la enfermedad, puede asociarse con una concentración plasmática alta de glutamina (12, 17). Se sabe que en los pacientes con FHA de tipo fulminante, la concentración de glutamina plasmática está incrementada y como consecuencia, se desarrolla EH de manera más rápida.

Con relación a la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC), un síndrome caracterizado por descompensación aguda en pacientes con enfermedad hepática crónica que confiere mayor daño sistémico y alta mortalidad, está menos descrita su relación con afecciones asociadas con el metabolismo de la glutamina; no obstante, Clemmesen comparó la susceptibilidad a desarrollar EH en pacientes con FHA y IHAC, a quienes se administró bolos de glutamina oral, y encontró concentraciones elevadas de glutamina en plasma en pacientes con FHA, no así en pacientes con IHAC (18). No se ha informado acerca de una implicación directa sobre la fisiopatología en otras enfermedades hepáticas agudas o crónicas en las que no coexista EH.

GLUTAMINA EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Histológicamente la principal célula implicada en la EH son los astrocitos. Esto se debe principalmente al papel del amoníaco a través de dos sistemas enzimáticos que en teoría son capaces de eliminar el amoníaco en el cerebro. Estas enzimas son el glutamato deshidrogenasa (GDH) y la glutamina sintetasa (GS). La GDH cataliza la conversión de α -cetoglutarato a glutamato, una reacción que se ha observado ocurre tanto en las neuronas como en los astrocitos; la GS cataliza la conversión de glutamato a glutamina, una reacción que ocurre principalmente, mas no exclusivamente en los astrocitos (11). Para tener un mejor entendimiento del papel de este aminoácido en la EH una hipótesis denominada como "caballo de Troya", describe la participación de la glutamina y su transporte a las mitocondrias. La glutamina a este nivel es hidrolizada y da como consecuencia un aumento en la producción de amoníaco. Un posible factor importante para la alteración en el metabolismo energético en la EH y la hiperamonemia es la transición de la permeabilidad mitocondrial (mPT), un proceso caracterizado por un aumento repentino en la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna a pequeños solutos (iones y otras moléculas < 1500 KDa). Para que la glutamina ejerza anomalías mitocondriales, primero se debe llevar a las mitocondrias, donde se somete a la hidrólisis mediante glutaminasa activada con fosfato (PAG) para generar amoníaco y glutamato. Este proceso descrito de mayor permeabilidad, disfunción mitocondrial e incremento del Ca^{2+} intracelular conduce a mayor estrés oxidativo y nitrosativo y finalmente alteraciones en la actividad de varias vías de señalización metabólicas, incluida la activación de proteincinasas activadas por mitógenos y factores transcripcionales como NF- κ B o p53 que ocasionarán mayor inflamación cerebral. De manera reciente todas estas

alteraciones descritas en el astrocito se han relacionado con la glutamina y su papel en la desintoxicación del amoniaco (12-14).

Las primeras investigaciones de Warren y Schenker describen el rol de la metionina sulfoxima (MSO), un inhibidor de la glutamina sintetasa, como un factor protector en ratones de la toxicidad aguda por amoniaco, incluido una disminución del umbral convulsivo, prevención de coma y aumento en la supervivencia. Por lo tanto, estos investigadores propusieron que la glutamina puede ser un factor nocivo en la patogénesis de la EH, describieron que la MSO normalizó la disminución de la utilización de glucosa y mejoró la respuesta de CO_2 vascular en ratas con HE crónica (15). La MSO ha demostrado prevenir el edema citotóxico en los astrocitos provocado por la hiperamonemia y disminuye la participación de la glutamina en el aumento de mPT. En conjunto, estos hallazgos ilustran que uno de los efectos perjudiciales de la glutamina en EH y la hiperamonemia es el aumento de mPT.

Los mecanismos por los cuales la glutamina puede contribuir al edema cerebral e hinchazón del astrocito no están claros. Está descrito que la incorporación de la glutamina a la dieta en pacientes cirróticos conduce a un cambio en la osmosis del astrocito, permitiendo el desplazamiento de agua dentro de la célula neuronal. No existen datos que permitan correlacionar de manera adecuada la concentración de glutamina en los astrocitos. Ciertas hipótesis plantean que la glutamina se sintetiza en el astrocito durante el proceso de eliminación del amoniaco se libera extracelularmente en el cerebro a través del transportador de aminoácidos 5 (SNAT5) y es absorbido por las neuronas para generar glutamato. Se ha postulado la aparición de un defecto en el tráfico intercelular de glutamina entre las neuronas y los astrocitos que puedan contribuir a la patogénesis de la EH en la falla hepática aguda (FHA). Esta propuesta se basó en la observación de que las concentraciones de ARNm en SNAT5 se encontraron reducidos en la corteza cerebral de ratas con FHA, un proceso postulado que resulta en la acumulación de glutamina en los astrocitos y finalmente en inflamación celular por un efecto osmótico (16). Esta hipótesis contradice a un hecho ya conocido, que en pacientes con FHA las concentraciones de glutamina extracelular se incrementan hasta 5 veces por encima de su valor normal.

En consecuencia, si se alcanzaran concentraciones elevadas de glutamina en los astrocitos, las extracelulares en el cerebro habrían mostrado una reducción proporcional (ya que los astrocitos son la principal fuente de glutamina extracelular en el cerebro). Por lo tanto, mientras la glutamina parece jugar un papel crucial en el mecanismo de la EH, es poco probable que lo haga por un efecto osmótico (13-15).

REFERENCIAS

1. Furst P. Intracellular muscle free amino acids - their measurement and function. *Proc Nutr Soc* 1983;42(3):451-462.
2. Krebs HA. Metabolism of amino-acids: The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochem J* 1935;29(8):1951-1969.
3. Eagle H. Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. *Science* 1955;122(3168):501-514.
4. Eagle H. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *J Biol Chem* 1956;218(2):607-616.
5. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48(8):297-309.
6. Watford M, Vincent N, Zhan Z, Fannelli J, Kowalski T, Kovacevic Z. Transcriptional control of rat hepatic glutaminase expression by dietary protein level and starvation. *J Nutr* 1994;124(4):439-499.
7. Hickson RC, Wegrzyn LE, Osborne DF, Karl IE. Glutamine interferes with glucocorticoid-induced expression of glutamine synthetase in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1996;270(5Pt1):E912-E917.
8. Welbourne TC. Interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1987;253(6Pt2): F1069-F1076.
9. Häussinger D, Schliess F. Glutamine metabolism and signaling in the liver. *Front Biosci* 2007; 12:371-391.
10. Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev* 1992;72(2):419-448.
11. Kakulavarapu V, Rama Rao, Michael D. Norenberg. Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: The Trojan Horse Hypothesis revisited. *Neurochem Res*. 2014; 39(3): 593-598.
12. Haussinger D, Gorg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13: 87-92. (PUBMED: 19904201).
13. Desjardins P, Du T, Jiang W, Peng L, Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem Int*. 2012; 60: 690-696. (PUBMED 22382077).
14. Albrecht, J., Norenberg, M.D., 2006. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 44, 788–794.

15. Brusilow, S.W., Koehler, R.C., Traystman, R.J., Cooper, A.J., 2010. Astrocyte glutamine synthetase: importance in hyperammonemic syndromes and potential target for therapy. *Neurotherapeutics* 7, 452–470.
16. Du, T., Grimm, A., Jiang, W., Desjardins, P., Butterworth, R.F., 2010. Pathogenesis of Brain Edema in Acute Liver Failure: Key Role of the Astrocytic Glutamine Transporter SNAT-3. *Hepatology* (52) 271A (abstract).
17. Gunnell Helling, Staffan Wahlin, Marie Smedberg, Linn Pettersson, Inga Tjäder, Åke Norberg, Olav Rooyackers, Jan Wernerman. Plasma Glutamine Concentrations in Liver Failure. *PLoS ONE* 11(3): e0150440.
18. Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P (2000) Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology* 118: 1131–1139. PMID: 10833488.

EDULCORANTES ENERGÉTICOS Y NO ENERGÉTICOS: UTILIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Dr. Alonso Romo Romo

Nutriólogo adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

INTRODUCCIÓN

Un edulcorante es cualquier sustancia, natural o artificial, que se caracteriza por tener un sabor dulce. Los edulcorantes se pueden clasificar de diversas maneras; sin embargo, lo más habitual es dividirlos de acuerdo al aporte significativo o no de energía en edulcorantes energéticos o calóricos (EC) y edulcorantes no energéticos o no calóricos (ENC).

México presenta un alto consumo de bebidas con EC, ya que estas constituyen el 17.5% y el 19.0% del total de la ingestión energética en niños de 1 a 19 años y en adultos de 20 o más años de edad, respectivamente. El refresco "calórico" o con aporte energético, café o té con azúcar y el "agua fresca" representan la principal fuente de energía en los adultos (1).

En un estudio que cuantificó el consumo de agua y otras bebidas en 13 países, México ocupó el primer lugar como consumidor de bebidas con EC (refrescos, bebidas energéticas, bebidas para deportistas, etc.), mientras que el consumo de bebidas con ENC es muy bajo (0.02 l/día). De igual forma, en nuestro país el promedio de consumo de jugos y bebidas con aporte energético (0.75 l/día) es mayor al consumo que se tiene de agua (0.70 l/día). Aunado a esto, se observó que el 65.1% de la muestra de mexicanos evaluada excedía la recomendación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en que el aporte de energía proveniente de azúcares debe ser menor al 10% del total de kilocalorías consumidas por día (2).

La prevalencia del uso de ENC en pacientes con diabetes en México es alta (96%); sin embargo, la cantidad que se consume por día de estas sustancias es baja. Entre los productos con ENC más consumidos en esta población se encuentran los sobres de sustituto de azúcar, las bebidas (refrescos *light*, jugos y tés industrializados sin azúcar, etc.), las gelatinas y los chicles. Casi la mitad de los pacientes con diabetes (43.3%) consumen refresco de cola *light* (3).

EDULCORANTES ENERGÉTICOS: CARACTERÍSTICAS Y USOS

Dentro de los EC se encuentran la sacarosa (azúcar de mesa), la glucosa, la fructosa, la lactosa, los polialcoholes, el jarabe de maíz alto en fructosa, la dextrosa, el azúcar invertido, la miel y la melaza, entre otros (Figura 1). La mayoría de los EC se encuentran de forma natural en los alimentos y algunos de ellos se obtienen de manera artificial realizando modificaciones en la estructura de algún hidrato de carbono.



a. Glucosa, fructosa y sacarosa

La glucosa y la fructosa son monosacáridos que caracterizan por tener una molécula de 6 carbonos (hexosa), mientras que la sacarosa es un disacárido que está formado por una molécula de glucosa unida a una molécula de fructosa. Estos hidratos de carbono se encuentran de manera natural en alimentos como las frutas, la miel y algunos tubérculos; aportan 4 kilocalorías por gramo como cualquier glúcido (4).

La sacarosa o azúcar de mesa por lo general se extrae de la caña de azúcar para tener diferentes aplicaciones en la industria alimentaria, tales como conservador, agente de volumen, fuente energética, proporcionar sabor dulce, enmascarar sabores desagradables, auxiliar en reacciones de Maillard, etc. (4). Además de estas propiedades, el dulzor de la sacarosa se utiliza como referencia para establecer el grado de dulzura de otras sustancias.

La fructosa frecuentemente se utiliza para reemplazar a la sacarosa en muchos alimentos y bebidas debido a su poder edulcorante, a que genera una menor respues-

ta en las concentraciones de glucosa e insulina, tiene bajo costo de producción y brinda a los productos en los que se emplea incluso color y estabilidad (4).

b. Jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF)

El JMAF se extrae del maíz utilizando diferentes químicos y enzimas para hidrolizar el almidón a una forma líquida que se emplea como endulzante en la industria alimentaria. Se obtiene un jarabe que por lo general tiene una composición de 55% fructosa y 45% glucosa (HFCS-55, por sus siglas en inglés High Fructose Corn Syrup), es decir, casi una molécula de fructosa por una de glucosa (5).

Algunas de las propiedades por las que es un edulcorante muy común en alimentos industrializados es su alto grado de dulzor, solubilidad, acidez y su relativo bajo costo. Los productos en los que se emplea son los refrescos, el pan de caja, los yogurts, los jugos, la miel industrializada, las mermeladas, los cereales y las barras de cereal, entre otros (5).

En México, se estima que se ha reducido el consumo de sacarosa en un 2.7% en promedio anual pudiendo deberse a varias causas como las variaciones en el precio, la oferta y demanda del azúcar, los cambios en los hábitos alimentarios de la población y que a la par el consumo de JMAF se ha incrementado a un ritmo considerable de 40% en promedio anual, ocupando más de la cuarta parte del mercado de edulcorantes en México y sobrepasando la demanda del consumo al nivel de producción del mismo (6).

c. Polialcoholes

También llamados polioles; son un grupo de sustancias en el que se encuentra el xilitol, eritritol, manitol, lactitol, sorbitol, maltitol e isomalt. Se producen, a excepción del eritritol, a través de la hidrogenación catalítica de un hidrato de carbono como la maltosa, la lactosa, la glucosa o la xilosa; sustituyéndose su grupo carbonilo por un grupo hidroxilo (4,7).

Cada poliol tiene un diferente poder edulcorante, sin embargo, ninguno posee un dulzor mayor al de la sacarosa. Son parcialmente digeridos y absorbidos por difusión pasiva en el intestino delgado, no son completamente metabolizados y cada uno tiene un aporte variable de calorías obtenidas a través de su degradación fermentativa por la microbiota intestinal y la consecuente producción de ácidos grasos de cadena corta; sin embargo, se ha generalizado que los polioles aportan en promedio 2 Kcal/g (4,5,8).

Uno de sus beneficios es que no genera un impacto significativo en las concentraciones de glucosa e insulina, por lo que se utiliza comúnmente en alimentos para sustituir el uso de otros edulcorantes y considerarse productos "sin azúcar" (9). Son

anticariogénicos y poseen otras características (muy similares a las de los hidratos de carbono) que son favorables para la fabricación de distintos productos en la industria alimentaria como la retención de humedad, mejorar la textura y alargar la preservación del alimento (4,10). Además, se utilizan como agentes de volumen cuando en un alimento se debe sustituir una gran cantidad de azúcar, son acarreadores que funcionan como vehículo de los ENC, previenen que aparezca la coloración café cuando se expone un azúcar a altas temperaturas y añade una sensación de frescura a los productos (4).

Por estas razones, los principales productos en los que encontramos los polialcoholes son los chicles, helados, galletas, mermeladas, dulces, chocolates, pastelería, pasta dental, enjuague bucal, entre otros (8). En la Tabla 1 se menciona el grado de dulzor de cada polialcohol, su aporte energético, índice glucémico y la dosis necesaria para observar efectos gastrointestinales adversos.

Tabla 1. Características de los polialcoholes (4,5,8,10)

Nombre	Dulzor vs sacarosa*	Aporte energético (Kcal/g)	Índice glucémico	Cantidad para observar efectos adversos
Eritritol	70%	0.2	0	>50 g/día
Sorbitol	60%	2.6	9	>30 g/día
Xilitol	100%	2.4	13	>35 g/día
Manitol	60%	1.6	0	>40 g/día
Lactitol	35%	2	6	>20 g/día
Maltitol	75%	2.7	35	>90 g/día
Isomalt	55%	2	9	NE

NE: No especificado

*El valor de referencia (sacarosa) equivale a un 100% de dulzor.

EDULCORANTES NO ENERGÉTICOS: CARACTERÍSTICAS Y USOS

Los ENC, también llamados edulcorantes no nutritivos, representan un grupo de sustancias que tienen un sabor dulce pero no aportan la energía de los edulcorantes convencionales. Las principales organizaciones a nivel internacional que aprueban y regulan el uso de los ENC son la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos

de los Estados Unidos), el JECFA (Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios de la FAO y la OMS) y la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) (11,12). Actualmente, existen ocho diferentes ENC aprobados como de consumo seguro para la población y que se describen a continuación (11). En la Tabla 2 se muestran algunas características de los ENC, entre ellas su grado de dulzor, IDA (ingesta diaria admisible) establecida por el JECFA y la FDA, año en que se aprobó por la FDA y las principales aplicaciones que tienen a nivel industrial.

Tabla 2. Características de los edulcorantes no calóricos (11,13,14)

Edulcorante no calórico	Grado de dulzor*	IDA** JECFA (mg/kg/d)	IDA FDA (mg/kg/d)	Año de aprobación FDA	Aplicaciones a nivel industrial
Sacarina	200 - 700	5	15	1958	Sobres, productos farmacéuticos (vitaminas, laxantes, jarabes) y de higiene personal (pasta dental, enjuagues bucales)
Aspartame	200	40	50	1981	Sobres, jugos, bebidas carbonatadas, gelatinas, goma de mascar, saborizantes de agua, cocoa, barras de cereal, complementos nutricionales.
Acelsufame K	200	15	15	1988	Sobres, bebidas carbonatadas, goma de mascar, saborizantes de agua, yogurt, gelatinas, dulces
Sucralosa	600	15	5	1999	Sobres, productos horneados, productos lácteos, mermelada, dulces, postres, cereales, yogurt, bebidas carbonatadas, harina de hot cakes, avena instantánea, miel, granola.

Estevia	200 - 400	4	4	2008	Sobres, yogurt, helados, jugos, tés industrializados
Neotame	7,000 - 13,000	2	0.3	2002	Bebidas, dulces, goma de mascar, confitados, helados, leches saborizadas
Lu Han Guo	100 - 250	ND	ND	2010	Sobres, bebidas, dulces, mermeladas, productos congelados
Advantame	20,000	5	32.8	2014	Bebidas, confitería, lácteos, helados, goma de mascar

ENC: edulcorantes no calóricos, IDA: ingesta diaria admisible, FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, JECFA: Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios de la FAO y la OMS, ND: no determinado.

*Representa el número de veces que endulza más cada edulcorante en comparación con la sacarosa cuando se utilizan en la misma cantidad.

**La IDA o ingestión diaria admisible se define como la cantidad expresada en miligramos por cada kilogramo de peso corporal que se puede ingerir de cada edulcorante cada día durante toda la vida sin que represente un riesgo para la salud.

a. *Sacarina*

Es una sustancia sulfobenzóica que se sintetiza a partir del tolueno, se descubrió por accidente en 1879 y fue el primer ENC aprobado que se ha utilizado por más de 100 años. No es metabolizada en el organismo, es termosensible y tiene un sabor residual amargo o metálico. Actualmente muy pocos productos la contienen en nuestro país y no se recomienda su consumo en el embarazo debido a que atraviesa la placenta y es difícil por parte del feto la eliminación de la sacarina, provocando la acumulación de esta sustancia aunque no se ha asociado con mayor riesgo de malformaciones (13–15).

b. *Aspartame*

Es un dipéptido formado por ácido aspártico y fenilalanina. Como cualquier fuente proteica aporta 4 Kcal/g, sin embargo, al utilizarse en tan pequeñas cantidades su aporte energético no es significativo. No es estable al calor, por lo que pierde su dulzura al exponerse a altas temperaturas. No se recomienda su consumo en personas que padecen de fenilcetonuria (7,14,16).

c. *Acesulfame potásico (acesulfame-K)*

Se obtiene de la combinación del ácido acético con el potasio. Se utiliza siempre en combinación con otros ENC, especialmente aspartame y sucralosa, para potencializar su dulzor y disminuir el sabor residual amargo de los otros edulcorantes. Es estable a altas temperaturas, se absorbe completamente pero no es metabolizado y su consumo no influye significativamente en la ingestión de potasio (11,14,16).

d. *Sucralosa*

Es una sustancia derivada de la cloración selectiva de la molécula de sacarosa en tres de sus grupos hidroxilo. Debido a esto, es altamente soluble y estable a altas temperaturas y a pH bajos, siendo un ENC muy utilizado en productos que requieren de un proceso de horneado o pasteurización. Se estima que el 85% de la sucralosa consumida se excreta en heces sin cambios (no hay descloración de la molécula) y el 15% restante se absorbe pero no se metaboliza siendo eliminada por orina en 24 horas (13,16,17).

e. *Stevia*

Es un ENC que proviene de una fuente natural, ya que se extraen diferentes glucósidos no nutritivos de las hojas de una planta llamada *Stevia rebaudiana*. Esta planta era utilizada con diferentes fines desde hace siglos por los nativos de América del Sur y América Central, existiendo registros de Bertoni, un botánico de Paraguay, que describía los usos de la estevia desde 1899. Es muy soluble en agua y estable a altas temperaturas (14,18).

f. *Neotame y Advantame*

Ambos son derivados del aspartame, es decir, también contienen ácido aspártico y fenilalanina pero tienen un poder edulcorante mucho más alto. Se utilizan en cantidades sumamente pequeñas, por lo que su aporte de fenilalanina no llega a ser significativo. Ambos son estables al calor y se utilizan también como potenciadores del sabor, especialmente el advantame que se crea en unión con la vanilina (compuesto presente en la vaina de vainilla) (19–21).

g. *Luo han guo*

Es el segundo de los ENC que se obtiene de una fuente natural al extraerse diferentes mogrosídeos no nutritivos de la pulpa de un fruto proveniente del sur de China y norte de Tailandia (*Siraitia grosvenorii*). También llamado el “fruto del monje”, ha tenido muy buena aceptación al igual que el estevia pero su comercialización mundial ha sido lenta. Tiene clasificación GRAS (generalmente reconocido como seguro)

por la FDA pero no ha sido aprobado por el JECFA y no se ha establecido aún su IDA (14,21,22).

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL USO DE EDULCORANTES ENERGÉTICOS Y NO ENERGÉTICOS

El consumo tanto de EC y ENC siempre ha sido un tema controversial por todas las alteraciones metabólicas que pueden generar en el organismo y que se le han atribuido. A lo largo del tiempo, se ha generado mucha evidencia científica en torno al tema y a continuación se presentan algunos de los principales efectos secundarios en relación a la salud que se han asociado al uso de ambos tipos de edulcorantes.

a. *EC y enfermedades crónico-degenerativas*

Es bien conocido que el consumo de alimentos que contienen EC trae como consecuencia una mayor ingestión energética y, por consiguiente, un aumento en la adiposidad contribuyendo a la ganancia de peso y la aparición de otras alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas. Las bebidas endulzadas con este tipo de edulcorantes poseen una alta densidad energética y prácticamente nulo valor nutricional. Una de sus principales desventajas es que la ingestión de esta energía en forma líquida no se compensa en tener una reducción de otras fuentes de alimentos ya que tienen una baja capacidad para producir saciedad (23).

La relación entre el consumo de azúcares y el desarrollo de enfermedades como diabetes, obesidad o síndrome metabólico ha sido ampliamente descrita en la literatura. Una metaanálisis que conjuntó los resultados de más de 60 estudios concluyó que la reducción en la ingestión de azúcares añadidos estaba asociada con un decremento en el peso corporal, y de forma contraria, un exceso en el consumo de los mismos se relacionaba con la ganancia de peso. De esta forma, las personas que tienen una ingestión constante de bebidas que contienen azúcares, a lo largo de un año, tienen 55% mayor riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad en comparación con las personas que tienen una baja ingestión de estas bebidas (24).

De la misma manera, el consumo de bebidas endulzadas con azúcar incrementa el riesgo de presentar diabetes hasta en un 27%. Otro tipo de bebidas como el jugo de fruta, que en ocasiones se considera erróneamente como un componente saludable de la dieta, incrementa el riesgo de desarrollar diabetes hasta en un 10%, ya que también representa una fuente de hidratos de carbono simples como la fructosa. El consumo de una o más porciones de bebidas con azúcar al día se relaciona con un 81% más probabilidad de tener síndrome metabólico en comparación con el consumo de menos de una porción a la semana (25,26).

b. Efectos metabólicos de la fructosa y su asociación con el desarrollo de hígado graso

A pesar de las posibles ventajas que podría presentar la fructosa en comparación con la sacarosa, también se le han atribuido diferentes efectos negativos a la salud, especialmente al consumo del JMAF. Se ha comprobado en diversos estudios el incremento significativo que genera de manera aguda y a largo plazo en las concentraciones de ácido úrico (27). En cuanto al metabolismo de lípidos, se observa un efecto dosis-respuesta; ya que a mayor consumo de JMAF, mayor será el incremento en las concentraciones de triglicéridos y colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) al promover la lipogénesis de novo a nivel hepático, superando la síntesis a la oxidación de los lípidos (28,29). Inclusive, hay evidencia de que el consumo diario de 50 g de sacarosa, JMAF o miel durante dos semanas genera indistintamente el mismo impacto en incrementar las concentraciones de triglicéridos (30).

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una alteración hepática asociada a obesidad, síndrome metabólico y diabetes en la que hay una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis). Diversos factores de la dieta se han relacionado con la presencia de EHGNA, siendo uno de ellos el consumo de fructosa. Esta asociación ha sido evaluada en distintos meta-análisis, concluyéndose que no existe suficiente evidencia que permita establecer una postura certera respecto a los efectos de la fructosa o el JMAF y el desarrollo de HGNA. Lo que se ha informado es que en una dieta hiperenergética (con un exceso de energía proveniente de altas dosis de fructosa), sí incrementa la acumulación intrahepatocelular de lípidos y las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT); mientras que no se observa este efecto en una dieta isoenergética con sustitución de los hidratos de carbono por fructosa (29,31,32).

c. Polialcoholes y sus efectos gastrointestinales

El JECFA y la EFSA han otorgado a los polioles una IDA "no especificada", que es la calificación de seguridad más alta que se puede dar a cualquier aditivo alimentario; por tanto, no se indica una cantidad máxima de consumo (4,33). No obstante, se han informado algunos efectos adversos cuando se ingieren en gran cantidad como diarrea, náusea y distensión abdominal (5).

En la tabla 1 se establece una dosis aproximada de ingestión de polioles para que se presenten estos efectos secundarios, aunque es muy variable la respuesta de cada individuo. En general se recomienda que las etiquetas de los productos que contienen polioles mencionen que un alto consumo de estas sustancias puede generar efectos laxantes (4).

En los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), el consumo de polialcoholes se asocia con dismotilidad intestinal e inclusive debe reducirse su ingestión en estos pacientes de acuerdo a la dieta baja en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), que ha demostrado ser eficaz a corto plazo en mejorar los síntomas gastrointestinales, disminuir el dolor abdominal e inclusive con incrementar la calidad de vida (34–36).

d. ENC y enfermedades crónico-degenerativas

Los resultados de las investigaciones que han evaluado el efecto de los ENC en el desarrollo de diabetes, obesidad y síndrome metabólico son contradictorios, siendo un campo en el aún existen muchas dudas por aclarar.

De manera general, lo que se ha informado en cuanto al impacto de los ENC en la ingestión energética es que cuando se sustituye el consumo de azúcares por los ENC se obtiene un ahorro significativo de kilocalorías. No se ha comprobado que el uso de estas sustancias promueva una sobrecompensación en la ingestión de otros alimentos posteriormente. Los estudios que han utilizado diferentes herramientas para evaluar efectos de los ENC sobre las sensaciones subjetivas relacionadas con el apetito como hambre, plenitud, saciedad o deseo prospectivo de consumir alimentos no han encontrado cambios significativos ante la ingestión de ENC al compararse con el consumo de agua y/o edulcorantes energéticos (37,38).

En los estudios que han comparado el uso de ENC vs EC en un plan de alimentación bien estructurado y se utilizan los ENC como una fuente que reemplaza el consumo de azúcares se obtienen efectos positivos en la reducción del peso corporal, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal (37,39). Contrario a esto, los estudios observacionales que han seguido a grandes poblaciones a lo largo del tiempo han informado que el consumo de ENC incrementa el riesgo de presentar diabetes, obesidad y síndrome metabólico. No obstante, cuando se evaluó si algunos factores pudieran estar implicados en estas asociaciones, se encontró que en la mayoría de los casos la adiposidad (medida a través del IMC o la circunferencia de cintura) interviene de manera significativa y no se ha podido confirmar que el consumo de bebidas con ENC contribuya en la aparición de estas enfermedades (26,38). Generalmente, en estos estudios se ha observado que a mayor consumo de ENC en la población, mayor es el grado de IMC que presentan. Lo que se concluye de esta analogía es que las personas que tienden a tener problemas de sobrepeso u obesidad recurren en gran proporción al consumo de bebidas con ENC como una estrategia para promover la pérdida de peso, disminuir su ingestión energética o evitar el consumo de azúcares. Sin embargo, estas personas ya se encuentran como tal en riesgo metabólico de presentar estas enfermedades debido al sobrepeso y al estilo de vida inadecuado que tienen (38).

e. *ENC y cáncer*

Se han asociado diferentes ENC como la sacarina, el aspartame y el ciclamato con el desarrollo de cáncer. A principios de la década de los setentas se encontró que la sacarina y el ciclamato (que generalmente se usaban en combinación) incrementaban el riesgo de presentar cáncer de vejiga en ratas, por lo que la FDA retiró a ambos edulcorantes del mercado. Posteriormente, se comprobó que específicamente las ratas utilizadas en estos estudios generaban daño uretral ante el consumo de cualquier sal sódica, por lo que se eliminó la idea de que estos ENC provocaran el cáncer observado. La FDA reaprobó solamente a la sacarina en los noventas debido a esta evidencia y a otros informes de grandes cohortes durante la Segunda Guerra Mundial cuando existió un alto consumo de sacarina y no se encontró mayor prevalencia de cáncer en la población (40).

El consumo de aspartame se asoció con tumores cerebrales al observarse una mayor prevalencia de éstos tiempo después de su aprobación; sin embargo, múltiples estudios han refutado esta teoría (40). Recientemente, la EFSA ha realizado un extenso análisis de la evidencia para valorar los riesgos en torno al consumo del aspartame y la sucralosa, publicando en el 2013 y 2017, respectivamente, que ambas sustancias son seguras.

f. *Efectos neurotóxicos del uso de aspartame*

La degradación del aspartame genera metanol además de los aminoácidos que lo componen. Debido a la conversión de metanol a formaldehído y finalmente a ácido fórmico, se conoce que la acumulación de estas sustancias genera efectos carcinogénicos o tóxicos que se asocian con alteraciones neurológicas y del comportamiento. No obstante, la cantidad de formaldehído que puede procesar nuestro cuerpo, específicamente el hígado, es mucho mayor a la aportada por el aspartame y se ha descrito que otros alimentos comunes como los jugos de naranja, manzana, uva y tomate contienen cantidades mucho mayores de metanol que una bebida endulzada con aspartame, por lo que se ha descartado esta asociación (41,42). Por estas razones, en ocasiones existe la creencia de que debe restringirse el consumo de aspartame en personas con encefalopatía hepática, sin embargo, se ha demostrado que no se incrementan las concentraciones de metanol o amonio después del consumo del aspartame en estos pacientes a una dosis de 15 mg/kg en comparación con la leche descremada o placebo (43).

g. *Efecto de los ENC en el metabolismo de la glucosa*

Recientemente se han publicado estudios en humanos sobre el efecto negativo de los ENC en el metabolismo de la glucosa, encontrando que la sacarina incrementa las concentraciones de glucosa y la sucralosa, además, genera mayores concen-

traciones de insulina y una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina (44,45). No obstante, estos estudios han sido muy criticados por el diseño y metodología que utilizaron (pocos participantes, tiempo de seguimiento muy corto, incluir a sujetos con obesidad mórbida o no compararse los efectos con un grupo control que no haya estado expuesto a los ENC) (38).

Se han propuesto ciertos mecanismos por los que los ENC pudieran generar estas alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Uno de ellos es la interacción con los receptores del sabor dulce que se localizan en el intestino delgado y el páncreas que provocan un incremento en la secreción de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) e insulina, respectivamente (46). El GLP-1 se encarga de estimular aproximadamente el 50% de la secreción de insulina postprandial. Estos mecanismos han sido demostrados en estudios *in vitro* y solamente hay dos estudios en humanos que si han mostrado un aumento significativo en la liberación de GLP-1 ante el consumo de sucralosa (47,48). Aunado a esto, también se ha informado un incremento en la expresión de los transportadores de glucosa intestinales SGLT-1 y GLUT-2, lo que promueve mayor absorción de glucosa (14).

h. ENC y alteraciones en la microbiota intestinal

Se han realizado estudios *in vitro*, en modelos animales y hasta el momento un pequeño estudio en humanos. Estas investigaciones documentan ciertas modificaciones de la microbiota intestinal provocadas por el consumo de ENC, asociándose de manera general a una disminución de bacterias “benéficas” y a un aumento de las “patógenas” (45). Sin embargo, no se ha descrito, como tal una disbiosis característica en humanos ni tampoco se ha descrito a profundidad los mecanismos por los cuales estos cambios podrían intervenir en la generación de alteraciones relacionadas con la obesidad, el apetito, el metabolismo de los hidratos de carbono, las enfermedades hepáticas, entre otras (49).

Los cambios en la microbiota intestinal inducidos por la interacción con los ENC no se han demostrado en forma constante, e incluso algunos estudios contradicen los hallazgos de otros (50). La mayor significancia clínica que se le ha atribuido a la disbiosis generada por algunos ENC como la sacarina, sucralosa y acesulfame-K; es generar un proceso inflamatorio hepático al incrementar metabolitos proinflamatorios como el ácido quinólnico, la disminución de metabolitos antiinflamatorios como equol, aumento de las concentraciones de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lipopolisacárido (LPS) y otras toxinas bacterianas (51–53).

Es sumamente importante mencionar que estas alteraciones en la microbiota intestinal deben especificarse para cada uno de los ENC, ya que todos tienen diferentes características y propiedades, por lo que no pueden generalizarse sus efectos en el organismo (50).

En cuanto al consumo de polioles, algunos estudios han mostrado un efecto “prebiótico” de estas sustancias al incrementar la abundancia relativa de bifidobacterias y lactobacilos, con el consecuente aumento en la producción de butirato; no obstante, en la industria alimentaria solamente se utilizan como un aditivo alimentario con finalidades distintas a las de proporcionar un beneficio a la salud (34).

REFERENCIAS

1. Stern D, Piernas C, Barquera S, Rivera JA, Popkin BM. Caloric beverages were major sources of energy among children and adults in Mexico, 1999-2012. *J Nutr.* 2014 Jun;144(6):949–56.
2. Guelinckx I, Ferreira-Pêgo C, Moreno LA, Kavouras SA, Gandy J, Martínez H, et al. Intake of water and different beverages in adults across 13 countries. *Eur J Nutr.* 2015;54(S2):45–55.
3. Romo-Romo A, Almeda-Valdés P, Brito-Córdova GX, Gómez-Pérez FJ. [Prevalence of non-nutritive sweeteners consumption in a population of patients with diabetes in Mexico]. *Gac Med Mex.* 2017;153(1):61–74.
4. Grembecka M. Natural sweeteners in a human diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):195–202.
5. Payne AN, Chassard C, Lacroix C. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obes Rev.* 2012;13(9):799–809.
6. Secretaría de Economía de México. Análisis de la situación económica, tecnológica y de política comercial del sector edulcorantes en México. México, D.F., Febrero 2012.
7. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition.* 2013;29(11–12):1293–9.
8. Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:1–8.
9. von Rymon Lipinski G-W. Sweeteners. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2014;143:1–28.
10. Mäkinen KK. Gastrointestinal Disturbances Associated with the Consumption of Sugar Alcohols with Special Consideration of Xylitol: Scientific Review and Instructions for Dentists and Other Health-Care Professionals. *Int J Dent.* 2016;2016:5967907.
11. US Food and Drug Administration. Food Additives & Ingredients - Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for use in Food in the

- United States [Internet]. Center for Food Safety and Applied Nutrition; [cited 2018 May 13]. Available from: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm397725.htm>
12. European Food Safety Authority. Sweeteners [Internet]. EFSA, 2013. [cited 2018 May 13]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/sweeteners>
 13. Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739–58.
 14. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco D V, López-Rocha MJ, et al. Non-Nutritive Sweeteners: Evidence on their Association with Metabolic Diseases and Potential Effects on Glucose Metabolism and Appetite. *Rev Investig Clin*. 69(3):129–38.
 15. Pope E, Koren G, Bozzo P. Sugar substitutes during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014;60(11):1003–5.
 16. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670–89.
 17. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol*. 2000;38 Suppl 2:S31-41.
 18. Urban JD, Carakostas MC, Taylor SL. Steviol glycoside safety: are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens? *Food Chem Toxicol*. 2015;75:71–8.
 19. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611–21.
 20. Warrington S, Lee C, Otabe A, Narita T, Polnjak O, Pirags V, et al. Acute and multiple-dose studies to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of advantame in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:S77–83.
 21. Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? *Indian J Pharmacol*. 2016;48(3):237.
 22. Li XE, Lopetcharat K, Drake MA. Parents' and Children's Acceptance of Skim Chocolate Milks Sweetened by Monk Fruit and Stevia Leaf Extracts. *J Food Sci*. 2015;80(5):S1083–92.
 23. Woodward-Lopez G, Kao J, Ritchie L. To what extent have sweetened beverages contributed to the obesity epidemic? *Public Health Nutr*. 2011 Mar;14(3):499–509.
 24. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2013 Jan;346:e7492.
 25. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007;116(5):480–8.
 26. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015;351:h3576.

27. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients*. 2017;9(4):395.
28. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez M V, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jun;101(6):1144–54.
29. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. [Fructose consumption and its health implications; fructose malabsorption and nonalcoholic fatty liver disease]. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):491–9.
30. Raatz SK, Johnson LK, Picklo MJ. Consumption of Honey, Sucrose, and High-Fructose Corn Syrup Produces Similar Metabolic Effects in Glucose-Tolerant and -Intolerant Individuals. *J Nutr*. 2015 Oct;145(10):2265–72.
31. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):416–23.
32. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):833–49.
33. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the sugar replacers xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol, lactitol, isomalt, erythritol, D-tagatose, isomaltulose, sucralose and polydextrose. *EFSA Journal*. 2011;9(4):2076.
34. Lenhart A, Chey WD. A Systematic Review of the Effects of Polyols on Gastrointestinal Health and Irritable Bowel Syndrome. *Adv Nutr*. 2017 Jul;8(4):587–96.
35. Marcason W. What is the FODMAP diet? *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(10):1696.
36. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:24–31.
37. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(3):381–94.
38. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161264.
39. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2014 Sep;100(3):765–77.
40. Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004;15(10):1460–5.

41. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002;35(2 Pt 2):S1-93.
42. González-Chávez A, et al. Posición de consenso sobre las bebidas con edulcorantes no calóricos y su relación con la salud. *Rev Mex Cardiol.* 2013;24(2):55-68.
43. Hertelendy ZI, Mendenhall CL, Rouster SD, Marshall L, Weesner R. Biochemical and clinical effects of aspartame in patients with chronic, stable alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(5):737-43.
44. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2530-5.
45. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-6.
46. Calvo SS-C, Egan JM. The endocrinology of taste receptors. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(4):213-27.
47. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):959-64.
48. Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(2):162-6.
49. Cani PD. Gut microbiota — at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(6):321-2.
50. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes.* 2015;6(2):149-55.
51. Bian X, Tu P, Chi L, Gao B, Ru H, Lu K. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food Chem Toxicol.* 2017;107(Pt B):530-9.
52. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. *Front Physiol.* 2017;8:487.
53. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178426.

CÚRCUMA, JENGIBRE Y VITAMINA E

Lic. Nut. Rebeca Kababie Ameo

Profesora adjunta del servicio de Apoyo Metabólico Nutricio
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en Pediatría

La cúrcuma y el jengibre (especias) y la vitamina E se reconocen como compuestos con un importante papel nutracéutico característicamente atribuido a su potencial como antioxidantes y antiinflamatorios. La fisiopatología de múltiples enfermedades del aparato digestivo involucra procesos de oxidación e inflamatorios en los que estas sustancias podrían tener un papel preventivo o terapéutico. La enfermedad más estudiada en este contexto es, quizá, el hígado graso no alcohólico.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

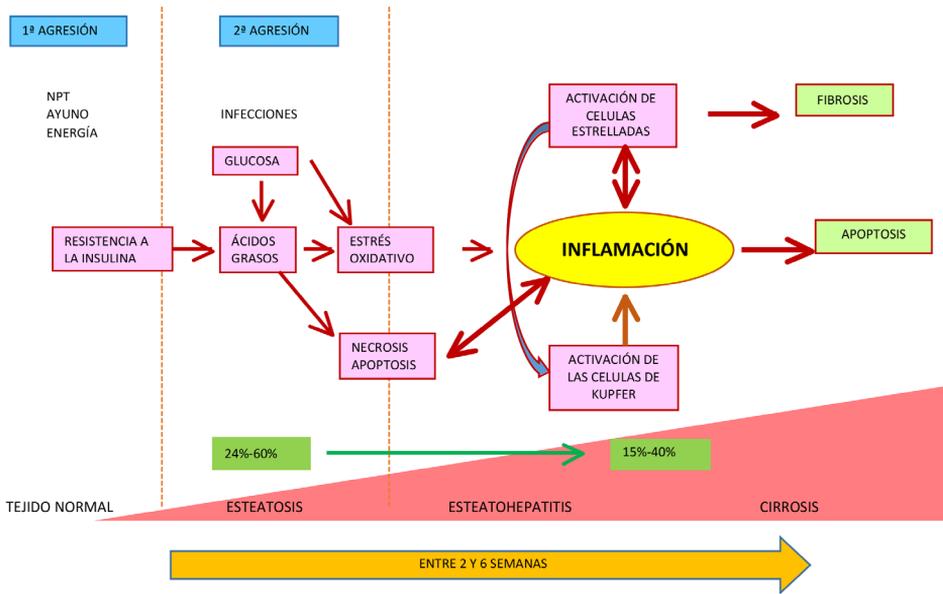
El hígado es uno de los órganos más importantes en el organismo, ya que participa en el proceso digestivo de los alimentos y en miles de vías metabólicas que contribuyen a la homeostasis, además de ser un sistema innato de defensa fuertemente asociado a procesos inflamatorios que permite eliminar estímulos nocivos (1).

Actualmente, el hígado graso no alcohólico es la enfermedad crónica hepática más común. Afecta aproximadamente al 25% de la población mundial (2) y su prevalencia, que varía del 11 al 46% en Norteamérica (3), se relaciona principalmente al importante aumento en la prevalencia de obesidad, tanto en adultos como en niños y adolescentes (4).

Esta patología inicia con hígado graso o esteatosis hepática, que puede progresar a esteatohepatitis, misma que incluye la inflamación de este órgano. Entre el 5 y 20% de los pacientes con esteatosis hepática progresan a esteatohepatitis. De este porcentaje, entre el 10 y 20% desarrollan fibrosis de alto grado y menos del 5% progresan a cirrosis hepática no alcohólica (4).

La esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad compleja en la que intervienen factores genéticos, metabólicos, hormonales, ambientales y relativos a la microbiota intestinal y puede darse inicialmente por el mecanismo descrito en la Figura 1 (4,5).

Figura 1



Modificado de Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5:384-93 y Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA.* 2015; 313: 2263-73.

La obesidad abdominal, causada por exceso de tejido adiposo visceral, ocasiona alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono, lo que provoca la acumulación grasa en el hígado. Consecuentemente se genera una respuesta inflamatoria que produce daño en los hepatocitos y otras células del organismo. El organismo, entonces, disminuye su capacidad para contrarrestar el estado de estrés secundario al estrés oxidativo y del retículo endoplásmico, la lipotoxicidad, la inflamación y la regulación de las vías apoptóticas, lo que contribuye a la lesión hepática y progresión de fibrosis a cirrosis hepática no alcohólica o incluso a carcinoma hepatocelular (3,5,6). Este daño en etapas o secuencias se conoce como la teoría del "doble impacto", aunque recientemente se habla más de una hipótesis de "múltiples impactos paralelos" (7).

Una de las razones por las que es de enorme importancia la detección del hígado graso no alcohólico es debido a que los pacientes se encuentran asintomáticos o con síntomas inespecíficos y que, de continuar sin tratamiento, la enfermedad progresa de una simple acumulación de grasa a la inflamación, necrosis y fibrosis del hígado. Es, por tanto, de especial utilidad conocer los factores asociados a esta enfermedad, entre los que se mencionan la obesidad abdominal y las manifestaciones clínicas de

la resistencia a la insulina, principalmente diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, y algunos de sus signos clínicos (acantosis nigricans, relacionada a resistencia a la insulina); o bien hepatomegalia al inicio de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (5,7).

Tratamiento actual

El tratamiento de la esteatosis, esteatohepatitis o fibrosis hepática incluye fármacos y cambios dietéticos (5,8). Con respecto al tratamiento farmacológico, no existe aún un medicamento específico para tratarla; sin embargo, la pioglitazona, la vitamina E y la pentoxifilina han sido utilizadas con buenos resultados (5). La pioglitazona mejora la sensibilidad hepática a la insulina, la concentración de aminotransferasas, la oxidación de ácidos grasos y la inflamación, además de inhibir la lipogénesis hepática. Las Guías de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica en el adulto recomiendan el uso de pioglitazona en pacientes que además padecen diabetes mellitus tipo 2 con dosis de 15-30 mg/día (4,8).

Con respecto a los cambios en el estilo de vida, debido a que esta patología se asocia al acúmulo de grasa visceral como es bien sabido, la primera línea de tratamiento para la obesidad es la dieta y el ejercicio a fin de alcanzar un peso saludable. Se ha encontrado que una pérdida de peso del 3-5% mejora la esteatosis y que una pérdida del 10% se asocia a una remisión de la enfermedad hepática en un 97% de los pacientes; al parecer, los cambios histológicos son directamente proporcionales a la cantidad de peso perdido (5,8).

Con relación al ejercicio, éste mejora la salud cardiovascular y disminuye la resistencia periférica y hepática a la insulina independientemente de la pérdida de peso. Estos efectos se incrementan al realizar ejercicio de tipo aeróbico por 60 minutos al día o un mínimo de 150 minutos por semana, por lo que incluir una prescripción de ejercicio como parte del tratamiento es fundamental y pocas veces es llevado a la práctica diaria (5,9). Se han sugerido distintos tipos de dietas como parte del manejo del hígado graso no alcohólico, entre las que se incluyen la dieta mediterránea, la reducción simple del aporte energético y la modificación del perfil de grasas ingeridas. La dieta mediterránea contiene abundantes verduras, granos enteros, grasas monoinsaturadas y menor cantidad de carnes rojas y su consumo se ha asociado con una disminución de la grasa hepática y a una mejoría en la sensibilidad a la insulina, independientemente de la pérdida de peso. Una reducción de 500 a 750 kcal/día también mejora esta enfermedad (5, 9). Adicionalmente, la disminución en la ingestión de grasas, principalmente ácidos grasos saturados y grasas trans, así como de fructosa, y el incremento en el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados ω -3 mejoran la enfermedad (7).

VITAMINA E

La vitamina E es una vitamina liposoluble con importante actividad antioxidante. Se encuentra principalmente en el aceite de maíz, soya y cacahuate (8). Al ser una vitamina liposoluble su biodisponibilidad depende de la funcionalidad pancreática, secreción biliar y la formación de micelas para su absorción (8). Tiene 8 isómeros, 4 de ellos tocotrienoles y 4 tocoferoles (α , β , γ y δ) siendo el α -tocoferol el más utilizado. Su efecto antioxidante se asocia al anillo aromático de su estructura que dona su hidrógeno para neutralizar a las especies reactivas de oxígeno (ROS) (8). Las ROS son producidas en la mitocondria y citocromo P450 en los hepatocitos, neutrófilos y células de Kupffer y entre ellas se encuentran el radical hidroxilo (HO), peróxido de hidrógeno (H^2O^2) y el anión superóxido (O^2). Entre las acciones perjudiciales de las ROS se encuentra la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa-beta ($NF-\kappa\beta$) que, a su vez, participa en la liberación de citocinas y mediadores de inflamación tales como el óxido nítrico inducible (iNOS), factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), proteína C reactiva (PCR), ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) e interleucinas 1β , 6, 12 y 18 (1). Debido a que la vitamina E es un antioxidante no enzimático, previene la peroxidación lipídica, y consecuentemente el proceso de degradación oxidativa de los lípidos en el que se producen radicales libres (1); igualmente disminuye la oxidación de las proteínas. El estudio PIVENS, en el que se administró una dosis de 800 UI vitamina E/día durante 96 semanas, concluyó que la administración de esta vitamina no sólo reduce la concentración de transaminasas, sino que también mejora histológicamente la esteatosis e inflamación lobulillar en el 43% con respecto al placebo (4), no así la fibrosis hepática (6). De esta forma, actualmente las Guías de Práctica Clínica de nuestro país recomiendan la vitamina E en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento del hígado graso no alcohólico (8).

A la fecha, existe controversia acerca de la suplementación con vitamina E ya que algunos estudios han descrito que la suplementación mayor a 400 UI por día podría causar mayor daño que beneficio al ser una dosis mayor a la ingestión diaria recomendada (3) y es por ello que algunos estudios sugieren la implementación de frutas y verduras en la dieta junto con hierbas o suplementos con potencial antioxidante más que la suplementación por sí sola (1).

CÚRCUMA

La cúrcuma (*Curcuma longa*) es una raíz perteneciente a la familia del jengibre utilizada en Asia e India desde hace muchos años por sus grandes beneficios a la salud. Entre sus componentes más importantes se encuentra la curcumina (diferuloilmetano), que es su principal polifenol, representando el 77% de su peso total y que le proporciona su color amarillo-anaranjado tan característico. Otros componentes

incluyen el grupo de curcuminoides desmetoxicurcumina y bis-desmetoxicurcumina, que representan un 5% de los componentes de la cúrcuma.

Actividad antioxidante

La curcumina está compuesta por un grupo o-metoxifenol e hidrógeno metilénico, que son en parte responsables de la actividad antioxidante de la curcumina ya que donan un átomo de hidrógeno a las ROS (11). Igualmente, su grupo β -dicetona actúa inhibiendo los radicales superóxidos, peróxido de hidrógeno y radicales de óxido nítrico, así como la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, además de que promueve la actividad de enzimas como catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y hem oxigenasa-1. Todas estas actividades reducen la peroxidación lipídica, disminuyendo el daño hepático (12, 18).

Actividad antiinflamatoria

Su efecto antiinflamatorio se debe a la inhibición del $\text{NF-}\kappa\beta$, que estimula la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) y la interleucina 1β ($\text{IL-}1\beta$) y actúa en diversos sitios como el receptor del factor de crecimiento β derivado de plaquetas ($\text{PDGF-}\beta\text{R}$), en los receptores tipo TOLL, vías apoptóticas, en PPARs y metaloproteinasas (MMPs), entre otros (1).

Existen numerosos ensayos clínicos para investigar los efectos benéficos potenciales de la suplementación de curcumina en enfermedades crónicas, tanto en la promoción de la salud como en la prevención de enfermedades. Algunos estudios recientes y bien diseñados han encontrado efectos positivos en varios tipos de cáncer, enfermedad por hígado graso, depresión, artritis, enfermedades dermatológicas, inflamación intestinal y síndrome premenstrual (13). Debido a la heterogeneidad en los estudios clínicos con respecto a la dosis exacta de curcumina que es efectiva y a su formulación, al igual que a la duración recomendada del tratamiento para cada enfermedad crónica y al escaso número de sujetos reclutados, no se puede llegar a conclusiones definitivas o precisas.

Recientemente se realizaron tres ensayos clínicos controlados aleatorizados en pacientes con hígado graso no alcohólico a quienes se les suplementó curcumina.

En uno de los estudios que empleó 500 mg/día de una formulación de curcumina amorfa en forma de dispersión, equivalente a 70 mg/día, durante 8 semanas. El IMC, la circunferencia de cintura, ALT, AST, c-LDL, colesterol total, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glucosilada disminuyeron significativamente, así como el contenido hepático de grasa por ultrasonografía, aunque 3 de los 40 pacientes estudiados presentaron náuseas y dolor abdominal moderados (14). En el segundo estudio se suplementó 1000 mg/día de curcumina (en forma fitosólica) durante 8 semanas jun-

to con modificaciones en hábitos alimentarios y cambios en el estilo de vida y se observó una disminución del IMC y de la circunferencia de cintura, además de menor cantidad de grasa hepática por ultrasonografía y reducción de enzimas hepáticas (15). En un tercer estudio se suplementó a 50 pacientes con síndrome metabólico 400 mg curcumina/día durante 12 meses y se observó mejoría en las características morfológicas hepáticas por ultrasonografía (16).

Se han atribuido, asimismo, efectos cardioprotectores a la cúrcuma, ya que tiene las siguientes acciones (17):

1. Antitrombótico: inhibe la agregación plaquetaria
2. Hipolipemiente: disminuye el c-LDL
3. Antioxidante del c-LDL

La curcumina, sin embargo, tiene baja disponibilidad y solubilidad en soluciones acuosas, y cuando se ingiere con alimentos, se metaboliza y excreta rápidamente (18, 19). Es por ello que algunos estudios han encontrado que tras la administración de curcumina, su concentración sérica es prácticamente indetectable (19). Por esta razón fundamental, más la dificultad en comparar estudios por su dosificación, duración y reclutamiento de pacientes ya comentados, actualmente no se han podido emitir recomendaciones específicas sobre su suplementación (13,20).

Jengibre

El jengibre es el rizoma del *Zingiber officinale*. Es consumida desde hace más de 2000 años por sus múltiples beneficios a la salud. Al igual que la cúrcuma, el jengibre está compuesto por ingredientes activos como el gingerol, shogaol, zingerona y β -bisabolena (16,17).

El jengibre ha sido utilizado para el manejo de afecciones gastrointestinales como náusea, vómito, cólicos, gastritis, diarrea y dispepsia y se ha estudiado para suprimir la carcinogénesis en piel, tracto gastrointestinal, colon y mama (17).

Un estudio realizado en Irán evaluó la actividad metabólica del jengibre en pacientes con hígado graso no alcohólico. Los pacientes recibieron un plan de alimentación e instrucciones para incrementar su actividad física y fueron aleatorizados a recibir 2 g jengibre/día o placebo durante 12 semanas. Al cabo de este tiempo se demostró que la suplementación con jengibre ayudó a incrementar la efectividad de las intervenciones en el estilo de vida que se indican como parte del tratamiento para el hígado graso no alcohólico, encontrando una mayor disminución en el puntaje de esteatosis y la concentración de GGT (16).

Especialmente, se ha identificado que el 6-gingerol tiene diversos efectos entre los que destacan su actividad hipoglucémica, hipolipemiante y antioxidante, ya que inhibe la xantina oxidasa, uno de los sistemas responsables de la producción de ROS. El 6-gingerol, asimismo, participa como antiinflamatorio al actuar sobre la vía dependiente del NF- κ B y específicamente en la esteatosis hepática participa en la inducción de la expresión de los PPAR α para promover la β -oxidación (18).

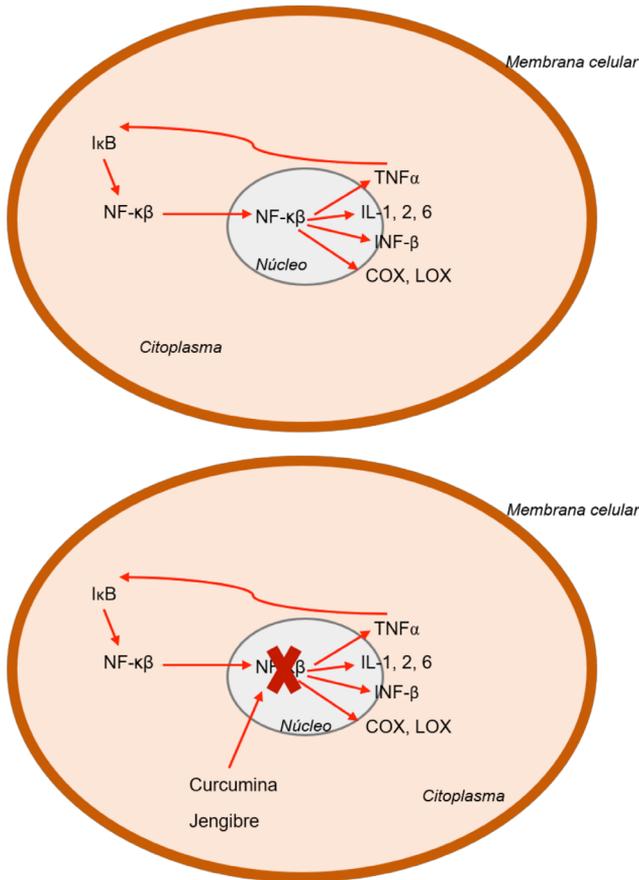
Otro de los componentes del jengibre ampliamente utilizados es la zingerona, que inhibe la agregación plaquetaria (17). La zingerona es un componente activo del jengibre que tiene efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios que ha demostrado disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica y del síndrome de intestino irritable (19). Al ser antioxidante disminuye el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica y su efecto es comparable al del ácido ascórbico (20).

Su efecto antiinflamatorio se atribuye a la supresión de la actividad del NF- κ B y al incremento tanto de los PPARs como del factor nuclear 4 del hepatocito (20).

Sin embargo, la evidencia a la fecha respecto al uso de jengibre, así como la dosis necesaria y el tiempo de suplementación, aún es insuficiente para emitir recomendaciones específicas para su consumo.

Dentro de los principales mecanismos de acción de la cúrcuma y el jengibre, como se mencionó anteriormente, se encuentra la supresión de la actividad del NF- κ B como se muestra en la Figura 2; sin embargo, debido a la falta de estudios concluyentes sobre el uso de estas sustancias en el hígado graso no alcohólico, así como la dosis necesaria y el tiempo de suplementación, actualmente debe insistirse en la inclusión de modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio) que permitan la pérdida de peso, así como la consideración del uso de fármacos como la pioglitazona cuyo beneficio se ha comprobado, y de vitamina E(8).

Figura 2. Supresión de la actividad del NF- κ B como mecanismo de acción de la cúrcuma y el jengibre



Al existir un estímulo como el de las citocinas proinflamatorias, la sub-unidad inhibidora (I κ B) se fosforila, dando lugar a su degradación ocasionando que las secuencias de localización nuclear de NF- κ B lleguen al núcleo interactuando con factores de transcripción que liberan citocinas proinflamatorias. (26)

I κ B: Sub-unidad inhibidora, NF- κ B: Factor nuclear kappa beta, TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa, IL: Interleucinas, INF- β : Interferón beta, COX: Ciclooxigenasa, LOX: Lipooxigenasa

Modificada de Guijarro C, Egido J. Aterosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción NF- κ B. Clin Invest Arter. 2002;14(2):77-84.

REFERENCIAS

1. Lam P, Cheung F, Tan HY, Wang N, Yuen MF, Feng Y. Hepatoprotective effects of Chinese medicinal herbs: A focus on anti-inflammatory and anti-oxidative activities. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4).
2. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018;53:362-76.
3. Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, Goldfine ID, Evans JL, Buonaguro FM, et al. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biol.* 2018;15:467-79.
4. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic fatty liver disease: A clinical update. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5:384-93.
5. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA.* 2015; 313: 2263-73.
6. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362:1675-85.
7. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara Vincenzo. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol.* 2017;23: 4146-57.
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica en Adultos. 2014.
9. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants.* 2018;7:2-13.
10. Hung CK, Bodenheimer HC. Current treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2017;22:175-187.
11. Hu RW, Carey EJ, Lindor KD, Tabibian JH. Curcumin in hepatobiliary disease: pharmacotherapeutic properties and emerging potential clinical applications. *Ann Hepatol.* 2017;16:835-41.
12. Pulido Moran M, Moreno Fernández J, Ramírez Tortosa C, Ramírez Tortosa MC. Curcumin and health. *Molecules.* 2016;21:1-22.
13. Mantzorou M, Pavlidou E, Vasios G, Tsagalioti E, Giaginis C. Effects of curcumin consumption on human chronic diseases: A narrative review of the most recent clinical data. *Phytother Res.* 2018;1-19.
14. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: a randomized placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2016; 30:1540-8.

15. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental Mendía LE, Sahebkar A. Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Drug Res.* 2017; 67: 244-51.
16. Selmanovic S, Beganlic A, Salihefendic N, Ljuca F, Softic A, Smajic E. Therapeutic effects of curcumin on ultrasonic morphological characteristics of liver in patients with metabolic syndrome. *ACTA Inf MED.* 2017; 25:169-74.
17. Srinivasan K. Dietary spices as beneficial modulators of lipid profile in conditions of metabolic disorders and diseases. *Food Funct.* 2013;4: 503-21.
18. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of It's Effects on Human Health. *Foods.* 2017; 6.
19. rasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice. *Cancer Res Treat.* 2014; 46: 2-18.
20. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2017;16: 1-10.
21. Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SM, Keshavarz SA. Ginger Supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Hepat Mon.* 2016;16(1):1-5.
22. Mukkavilli R, Yang C, Tanwar RS, Ghareeb A, Luthra L, Aneja R. Absorption, metabolic stability and pharmacokinetics of ginger phytochemicals. *Molecules.* 2017; 22:
23. Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ, Liu IM. 6-gingerol protects against nutritional steatohepatitis by regulating key genes related to inflammation and lipid metabolism. *Nutrients.* 2015; 7:999-1020.
24. Lee W, Hwang MH, Lee Y, Bae JS. Protective effects of zingerone on lipopolysaccharide-induced hepatic failure through the modulation of inflammatory pathways. *Chem Biol Interact.* 2018;281:106-110.
25. Muniandy Narayanan J, Jesudoss VAS. Hepatoprotective potential of zingerone against nonalcoholic fatty liver disease in rats fed with fructose-enriched diet. *Gen Physiol Biophys.* 2016;35:185-94.

HIDRATACIÓN EN EL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez¹,
Dr. Jesús Alejandro Ruiz Manríquez²

¹Departamento de Medicina

²Departamento de Medicina Interna

^{1,2}Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La administración de soluciones intravenosas es la intervención médica más frecuente en el paciente hospitalizado. Es prácticamente imposible encontrarse hospitalizado y no recibir soluciones intravenosas. En el paciente con cirrosis hepática (CH) descompensada, definida por la presencia de complicaciones como ictericia, ascitis, hiponatremia, hemorragia variceal, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía y síndrome hepatorenal (SHR), existen indicaciones particulares para el uso de soluciones intravenosas particularmente la albúmina, que son objetivo de descripción en el presente capítulo (1).

FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRROSIS

Se ha descrito que la resistencia al flujo sanguíneo portal por distorsión de la arquitectura hepática condiciona hipertensión portal y vasodilatación sistémica y esplácnica por sobreproducción de óxido nítrico y otros potentes vasodilatadores, provocando un estado de disminución del volumen arterial efectivo circulante (VAEC). En respuesta al descenso del VAEC, se activan mecanismos compensadores para la retención de sodio y agua, a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y liberación no osmótica de vasopresina, respectivamente. El sistema nervioso simpático (SNS) también se encuentra sobreactivado, dando lugar a incremento de la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, para preservar el flujo sanguíneo en la circulación esplácnica (2).

Estos cambios fisiopatológicos mantienen el flujo sanguíneo renal a pesar del descenso progresivo de la presión arterial, pero hacen al paciente con CH susceptible al desarrollo de lesión renal aguda (LRA) en estados dependientes de la autorregulación renal como hipovolemia, paracentesis de gran volumen, uso de nefrotóxicos, sepsis, etc. (3).

Las medidas actuales para profilaxis y tratamiento de cada espectro de la descompensación en el paciente con cirrosis se encaminan al uso de medidas que intenten

mejorar el desenlace de cada evento. Por ejemplo, tratar la retención de sodio que conlleva a formación de ascitis, la producción de amonio que desencadena la encefalopatía hepática, la hipovolemia efectiva posterior a paracentesis de gran volumen y síndrome hepatorenal, etcétera (4,5).

A continuación, se discuten múltiples escenarios clínicos frecuentes en el paciente con cirrosis hepática en quien el uso de soluciones intravenosas son parte de la prevención y manejo de estas complicaciones.

USO DE ALBÚMINA EN LA PREVENCIÓN DE DISFUNCIÓN CIRCULATORIA INDUCIDA POR PARACENTESIS

El término ascitis se refiere a la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal, y es la causa más común de descompensación en cirrosis. Es un factor de mal pronóstico, con mortalidad cercana al 40% a 1 año y 50% a 2 años. Se clasifica en grado 1 (leve, sólo detectable por ultrasonido), grado 2 (moderada, evidente a la exploración física) y grado 3 (a tensión). De igual manera la ascitis puede definirse como complicada (asociada a hiponatremia, refractaria a diuréticos, asociada a LRA por diuréticos o intratable y asociada a PBE) (3).

En el caso de ascitis a tensión (grado 3) o ascitis refractaria, el tratamiento de primera elección es la paracentesis de gran volumen (PGV), y aunque no existe un consenso internacional en su definición, las sociedades internacionales emiten como recomendación el uso de albúmina humana intravenosa posterior a su realización. La intención de reposición con albúmina es la prevención de la disfunción circulatoria inducida por paracentesis (DCIP), síndrome caracterizado por una marcada activación del SRAA e incremento de las concentraciones de norepinefrina, misma que se define como el incremento de más del 50% del valor basal de la actividad de renina plasmática en el sexto día después de la paracentesis. La DCIP se acompaña con frecuencia de un empeoramiento de la función renal y de una disminución en la concentración de sodio plasmático (6).

La incidencia de DCIP se aproxima al 80% cuando se realiza una PGV sin manejo adicional; la incidencia se reduce de 15-35% cuando se usan los expansores de plasma. Se han utilizado con esta intención muchos tipos distintos de expansores de volumen (dextranos, solución salina hipertónica, manitol, poligelina, albúmina) de los cuales la albúmina ha demostrado distintos beneficios (7). Un metaanálisis por Bernardi y colaboradores que incluyó 1,225 pacientes, demostró que la reposición con albúmina disminuyó el riesgo de DCIP en 61%, hiponatremia en 42% y mortalidad en 36% (comparado con otros tratamientos) (8). Otro metaanálisis más reciente que incluyó a 1,277 pacientes, no demostró beneficios en mortalidad, pero sí beneficio en hiponatremia (9). Los efectos benéficos de la albúmina en este contexto son predominantemente atribuidos a la expansión de volumen, aunque otras

propiedades de la molécula han sido descritas, como su efecto antiinflamatorio y antioxidante (10).

Las guías de la asociación europea para el estudio del hígado (EASL, por sus siglas en inglés) recomiendan la administración de albúmina en dosis de 8 g/L ascitis extraído, en paracentesis mayores a 5 L (4). Las guías de la Sociedad Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) recomiendan la administración de albúmina en dosis de 6-8 g/L ascitis, en paracentesis mayores a 4-5 L (5). Alessandria y colaboradores, en un estudio piloto, prospectivo y aleatorizado que incluyó 70 pacientes con cirrosis hepática sometidos a PGV con reposición de albúmina 4g/L vs 8g/L de ascitis removido, no demostró diferencias significativas en la tasa de DCIP, hiponatremia y deterioro de la función renal al día 6 posterior a la paracentesis, y tampoco encontró diferencias en las tasas de mortalidad y recurrencia de ascitis a 6 meses de seguimiento. Esta estrategia podría reducir los costos asociados al manejo de ascitis en paciente cirróticos (11).

En este momento existe evidencia que documenta una disminución del riesgo de DCIP e incluso beneficio en mortalidad e hiponatremia, por lo que deberá implementarse de acuerdo a las recomendaciones vigentes en las guías de práctica clínica previamente mencionadas.

PREVENCIÓN CON USO DE ALBÚMINA DE LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SEPSIS

Los pacientes con cirrosis descompensada se encuentran en riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas por múltiples factores: 1) disbiosis (alteración del microbioma intestinal); 2) sobrecrecimiento bacteriano; 3) incremento en la traslocación bacteriana; 4) estado de inmunocompromiso; 5) incremento en la tasa de organismos resistentes (12).

Las infecciones bacterianas son la principal causa de descompensación y fallecimiento en los pacientes con CH. La prevalencia de infección bacteriana en el paciente cirrótico hospitalizado se observa entre un 33 a 47%. La gravedad del proceso infeccioso se correlaciona con el grado de descompensación hepática. Se ha demostrado que el paciente con CH y sepsis tiene una respuesta inflamatoria más exagerada, caracterizada por mayores concentraciones de citocinas inflamatorias en comparación con pacientes con sepsis y sin cirrosis (12,13).

Las causas más frecuentes de infección en el paciente con CH incluyen PBE, infección de vías urinarias, neumonía y bacteriemia. La PBE es la infección del líquido de ascitis, y ocurre en hasta el 30% de los pacientes con CH, con una mortalidad intrahospitalaria aproximada del 20%. La aparición de PBE es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de LRA, puede desencadenarla en hasta el 40% de

los casos. El uso de albúmina humana intravenosa a dosis de 1.5g/kg al diagnóstico, seguido de una segunda dosis de 1g/kg en el día 3, ha demostrado la reducción de la mortalidad e incidencia de LRA. El beneficio del uso de albúmina humana en pacientes con PBE, fue demostrado por Sort y colaboradores en 1999, en un estudio aleatorizado de 126 pacientes a recibir cefotaxima o cefotaxima/albúmina, observándose disfunción renal en 33% en el grupo de cefotaxima comparado con 10% en el grupo de cefotaxima/albúmina ($p=0.002$), mortalidad en dicha hospitalización de 29% en el grupo de cefotaxima y 10% en cefotaxima/albúmina ($p=0.01$) y mortalidad a 3 meses de 41% en el grupo de cefotaxima comparado con 22% en el grupo de cefotaxima/albúmina ($p=0.03$) (14). El tratamiento con albúmina es particularmente efectivo en pacientes de alto riesgo, es decir con cifras de bilirrubinas $\geq 4\text{mg/dl}$ o creatinina sérica $\geq 1\text{mg/dl}$, pareciendo no tener impacto en mortalidad en pacientes que no cumplen con estos criterios al diagnóstico de PBE (15).

La alta incidencia de LRA posterior al diagnóstico de PBE es causada por deterioro abrupto de la función circulatoria, comprometiendo el tono vascular y la función cardíaca, mediante la activación de vías proinflamatorias y sistemas vasoactivos.

La utilidad de la albúmina en este contexto, se sustenta en dos principales propiedades: 1) oncóticas: en la expansión del volumen a través de su papel en la regulación de la presión osmótica (responsable de hasta el 75% de la presión oncótica), y 2) no oncóticas: efecto antioxidante, actividad anti-inflamatoria, estabilización endotelial, y transporte de sustancias. La modulación de la respuesta inflamatoria, es debido a su capacidad de unión a lipopolisacáridos y otros productos bacterianos (ácido lipoteicoico y peptidoglicanos), especies reactivas de oxígeno y prostaglandinas. Así también la albúmina, juega un papel importante en la preservación de la integridad de la microcirculación, mediante el mantenimiento del glucocálix endotelial y la continuidad de la barrera vascular. Todos estos mecanismos previamente mencionados pudieran relacionar a la albúmina con sus efectos para modular la inflamación sistémica y orgánica en pacientes con sepsis (16,17).

El estudio ALBIOS, comparó el uso de albúmina contra cristaloides en pacientes con sepsis grave y choque séptico. El uso de albúmina se asoció a una presión arterial media promedio más alta ($p=0.03$) y un balance de líquidos neto más bajo ($p<0.001$), sin embargo, no hubo diferencias significativas en mortalidad a 28 y 90 días. Sin embargo, se excluyeron pacientes con condiciones patológicas donde la albúmina estaba clínicamente indicada (referida como cirrosis con ascitis) (18).

Recientemente se ha explorado cada vez más el papel del uso de albúmina humana intravenosa en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas distintas a PBE. En la cohorte europea del estudio CANONIC, 398 pacientes fueron hospitalizados por infecciones bacterianas y 291 se trataban de infecciones distintas a PBE. De éstos 291 pacientes, el 22.3% recibió albúmina durante su internamiento (19). Un ensa-

yo clínico aleatorizado reciente, demostró que la albúmina asociada a antibióticos (dosis de albúmina de 1.5 g/kg en el día 1 y 1 g/kg en el día 3) se asoció a mejoría en la función renal y circulatoria al compararse con la administración únicamente de antibióticos (20). Otro ensayo clínico realizó la misma comparación con la misma dosis de albúmina, demostrando que el uso de albúmina retrasaba la aparición de falla renal (tiempo promedio de inicio fue 29 ± 21.8 días en el grupo de albúmina, comparado con 11.7 ± 9.1 días en el grupo sin albúmina, $p=0.018$), sin diferencias en la función renal a los 3 meses de seguimiento (21).

Actualmente hay un estudio aleatorizado, multicéntrico, (estudio INCEFIR 2), que reclutó 136 pacientes con diagnóstico de cirrosis avanzada hospitalizados por una infección bacteriana distinta a PBE, y su objetivo primario fue evaluar el efecto de la albúmina en la supervivencia hospitalaria. Sus resultados actualmente están pendientes de publicación (22).

En conclusión, es notable el papel fisiopatológico de la albúmina en sepsis, por lo que su uso pudiese ser benéfico en pacientes con infecciones distintas a la PBE; sin embargo, aún la información es insuficiente y su uso de rutina no es recomendado por las guías más recientes en el manejo de cirrosis hepática descompensada.

USO DE ALBÚMINA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN CIRROSIS HEPÁTICA

La LRA es una complicación frecuente en CH descompensada, y se encuentra asociada a mal pronóstico a corto plazo. Se observa en aproximadamente 20 al 50% de los pacientes hospitalizados con cirrosis. Se define por incremento en las cifras de creatinina sérica $\geq 0.3\text{mg/dl}$ en 48hrs o incremento $\geq 50\%$ de la creatinina basal en los últimos 7 días, que se traduce en una reducción significativa de la tasa de filtración glomerular en un periodo corto de tiempo. La LRA se clasifica en tres estadios de acuerdo a la gravedad, el estadio 1 se define desde que se cumple el criterio diagnóstico antes mencionado, mientras que los estadios 2 y 3, son definidos por incremento de al menos dos y tres veces el valor de creatinina, respectivamente. Tradicionalmente, se clasifica en: 1) LRA pre-renal, que es resultado de hipoperfusión renal sin evidencia de lesión glomerular o tubular; 2) LRA intrínseca, que es resultado de la presencia de necrosis tubular aguda (tóxica o isquémica); y 3) LRA post-renal, secundaria a obstrucción del tracto urinario causando hidronefrosis (23, 24).

Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar cualquier tipo de LRA, pero adicionalmente pueden desarrollar SHR, un tipo de LRA prerrenal que no responde a la expansión con volumen y que es exclusivamente observada en pacientes con disfunción hepática grave. Describir las teorías fisiopatológicas en torno al SHR va más allá de los objetivos de este tema, sin embargo, las principales y más aceptadas hasta el momento incluyen la vasodilatación esplácnica, hipovolemia central, pérdida de la

autorregulación de la perfusión renal, reflejo hepatorenal, insuficiencia cardiaca e insuficiencia adrenal relativa (25).

El desencadenante del SHR logra identificarse en 50% de los pacientes, siendo los más frecuentes las infecciones bacterianas (57%), hemorragia gastrointestinal (36%) y paracentesis terapéutica (7%) (26).

El manejo de LRA en el paciente con CH debe enfocarse en el tratamiento apropiado de factores desencadenantes como las infecciones bacterianas, hemorragia gastrointestinal, reducción de lactulosa y suspensión de diuréticos y agentes nefrotóxicos. Sin embargo, otro punto importante es la hidratación intravenosa no sólo en el tratamiento, sino también en el diagnóstico diferencial de la etiología de la LRA. La LRA prerrenal es la causa más frecuente y representa aproximadamente el 68% de los casos, se recomienda la administración de albúmina humana a dosis de 1 g/kg de peso, con un máximo de 100 g/día, para descartar la posibilidad de componente prerrenal. Si no existe mejoría en la función renal con la expansión de volumen con albúmina, las opciones diagnósticas se limitan a un LRA intrínseca o estructural como necrosis tubular aguda (NTA) y SHR (26,27).

Recientemente el uso de fracción excretada de urea y algunos biomarcadores urinarios como lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos, interleucina 18, molécula de lesión renal, se han descrito en la diferenciación entre NTA y SHR (28,29).

Una vez establecido el diagnóstico de SHR, posterior a la exclusión de otras causas de LRA, el tratamiento actualmente recomendado incluye la administración de vasoconstrictores como la terlipresina, norepinefrina o octreotide + midodrina, en conjunto con albúmina humana 1 g/kg por 48 horas, seguido de dosis entre 20-40 g/día (30).

MANEJO DE LA HIPONATREMIA EN PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

En CH, se define hiponatremia como la disminución de concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/L. De acuerdo a esta definición se observa en 1 de cada 5 pacientes, pero se incrementa hasta el 50% si se utilizará la definición de la población general por debajo de 135mEq/L. La presencia de hiponatremia en pacientes con CH se considera un factor de mal pronóstico (31).

La hiponatremia en pacientes con CH, puede ser hipovolémica o hipervolémica. Esta última corresponde a la forma más común en este grupo de pacientes, y es caracterizada por expansión del volumen extracelular, con ascitis y edema. Se desarrolla por la incapacidad renal para excretar agua libre de solutos (acuareisis) debido a la hipersecreción no-osmótica de vasopresina, por disminución del VAEC. El manejo de hiponatremia hipotónica (<280mOsm/kg) en cirrosis, especialmente si la cifras

de sodio son menores a 125mEq/L, debe comenzar con identificar si existen datos sugerentes de edema cerebral o encefalopatía hiponatémica (náusea, vómito, somnolencia profunda, convulsiones, etc.), que obliguen la corrección urgente de las cifras de sodio sérico, mediante la administración de solución salina hipertónica al 3% en bolos de 100 ml, cada 10 minutos (máximo 3 bolos) hasta mitigar los síntomas o corrección de 5 mEq/L de cifra de sodio, cuidando de no excederse en la corrección más a 8mEq/L en 24 horas. En los casos de hiponatremia hipotónica secundaria a hipovolemia o depleción de volumen, como en los casos de diarrea, náusea, vómito, o uso excesivo de diuréticos, el tratamiento incluye eliminar la causa subyacente, y la expansión del volumen plasmático mediante la administración de soluciones cristaloides entre 10-20 ml/Kg, y uso de albúmina como expansor de volumen. En los casos de hiponatremia hipotónica hipervolémica, el manejo debe estar enfocado en alcanzar un balance negativo en agua, mediante la restricción de líquidos que permite evitar mayor reducción en las cifras de sodio sérico; sin embargo, es ineficaz como medida aislada en la corrección de la hiponatremia (32-34).

CONCLUSIONES

La CH descompensada, con sus complicaciones como ascitis, PBE, LRA e hiponatremia son escenarios muy frecuentes en la práctica clínica diaria. El conocimiento de las indicaciones de reanimación con cristaloides y uso de albúmina con sus propiedades para la expansión de volumen, y modulación de la respuesta inflamatoria son una necesidad en esta población.

REFERENCIAS

1. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2016; 375:767-77.
2. Long B, Koyfman A. The emergency medicine evaluation and management of the patient with cirrhosis. *Am J Emerg Med.* 2018; 36:689-698.
3. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018; 12:122-134.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Apr 10. pii: S0168-8278(18)31966-4.
5. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013; 57:1651-3.
6. Kim JH. What we know about paracentesis induced circulatory dysfunction? *Clin Mol Hepatol.* 2015; 21:349-51.

7. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ. Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11:191-192.
8. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, et al. Albumin infusion in patients undergoing large volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012; 55:1172–1181.
9. Kütting F, Schubert J, Franklin J, et al. Insufficient evidence of benefit regarding mortality due to albumin substitution in HCC-free cirrhotic patients undergoing large volume paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32:327-338.
10. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61:396-407.
11. Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis*. 2011; 43:881-6.
12. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016; 64:717-35.
13. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Devière J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology*. 1993; 104:1492-7.
14. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999; 341:403-9.
15. Poca M, Concepción M, Casas M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernández-Gea V, Román E, Guarner-Argente C, Gich I, Soriano G, Guarner C. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:309-15.
16. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2016; 48:4-15.
17. Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent JL, Levy M. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care*. 2016; 33:62-70.
18. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al.; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370:1412-21.
19. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al.; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144:1426-37.
20. Guevara M, Terra C, Nazar A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol*. 2012; 57:759-65.

21. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015; 62:822-30.
22. Albumin Administration in the Prevention of Hepatorenal Syndrome and Death in Patients With Cirrhosis, Bacterial Infections Other Than Spontaneous Bacterial Peritonitis and High Risk of Hospital Mortality. The INFE CIR-2 Albumin Prevention Study (INFE CIR2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02034279>
23. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:986–74.
24. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:2064-77.
25. Varela-Jiménez Ricardo Emilio, Jiménez-Vega Aldo Rodrigo, Carrillo-Pérez Diego Luis, Carrillo-Maravilla Eduardo y Rodríguez-Ramírez Sonia. Síndrome hepatorenal. *Rev Med MD* 2015; 5: 134-40.
26. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al.; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014; 60:622-32.
27. Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayr M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015; 8:83-100.
28. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016; 65:809-824.
29. Patidar KR, Kang L, Bajaj JS, Carl D, Sanyal AJ. Fractional excretion of urea: A simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2018 Jan 8. doi: 10.1002/hep.29772.
30. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2:94-102.
31. Jiménez JV, Carrillo-Pérez DL, Rosado-Canto R, et al. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in End-Stage Liver Disease: A Physiopathological Approach. *Dig Dis Sci*. 2017; 62:1855-1871.
32. Jiménez-Vega AR, Carrillo-Pérez DL, Carrillo-Maravilla E. Hiponatremia: abordaje diagnóstico y tratamiento. *Rev Med MD*. 2015; 5: 141-50.
33. Samuels MA, Seifter JL. Encephalopathies caused by electrolyte disorders. *Semin Neurol*. 2011; 31:135-8.
34. Nguyen MK, Ornekian V, Kao L, Butch AW, Kurtz I. Defining the role of albumin infusion in cirrhosis-associated hyponatremia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307:G229-32.

PRINCIPIOS DEL CÁLCULO DIETÉTICO

Lic. Nut. Regina Álvarez Rubalcava¹

Dra. María del Pilar Milke García²

¹Investigadora voluntaria

Dirección de Nutrición

²Investigadora en Ciencias Médicas

Dirección de Nutrición

^{1,2}Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INTRODUCCIÓN

El gasto energético total (GET) se puede definir como la cantidad de energía producida a partir de la oxidación de los sustratos energéticos (hidratos de carbono, proteínas, lípidos y alcoholes) en un lapso de 24 horas. Sus componentes incluyen el gasto energético basal (GEB), el efecto termogénico de los alimentos (GEB) y la actividad física (AF) y hace referencia a los requerimientos energéticos de los pacientes de acuerdo con su estado de salud y a la actividad física que realizan. Los componentes del GET pueden modificarse por la composición corporal y estado patológico de los pacientes. Se aplica en el ámbito ambulatorio, clínico- hospitalario o en investigación.

Idealmente, el GEB debe medirse por medio de calorimetría directa o indirecta. Sin embargo, pocos hospitales y clínicas cuentan con el equipo necesario, y aún no hay una herramienta sencilla, de bajo costo y, principalmente, no invasiva que mida acertadamente el GEB. De ahí la utilidad de las fórmulas de predicción para su cálculo.

MECANISMOS REGULADORES DEL GASTO ENERGÉTICO

El gasto energético (GE) depende de factores intrínsecos y extrínsecos como la temperatura ambiental, estado nutricional, ritmos circadianos y concentraciones hormonales circulantes, todo ello modulado por interconexiones neuroendocrinas cerebrales complejas que rigen los tejidos periféricos. La hormona tiroidea es uno de los reguladores del GE más importantes. Se produce mediante la vía del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) por activación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en el hipotálamo que aumenta la señalización de la hormona tiroidea (T3/T4) en los tejidos periféricos y que actúa como promotora del metabolismo celular y GE. Los cambios en el ambiente o en estado nutricional pueden influir en la actividad de las neuronas productoras de TRH dentro del hipotálamo paraventricular, produciendo cambios en la liberación de hormonas tiroideas. En periodos de ayuno prolongado, la leptina inhibe directamente las neuronas productoras de TRH y, por tanto, no se liberan hormonas tiroideas. Se puede

decir, por lo tanto, que las TRH y el eje HHT están directamente involucrados en la regulación del GE como respuesta a los cambios externos e internos.

Otra hormona que regula el GE es la irisina, derivada del músculo y que aumenta durante el ejercicio físico para degradar el tejido adiposo y así obtener energía. La secreción de irisina también se incrementa cuando hay un descenso de la temperatura ambiental. Adicionalmente, el factor de crecimiento de fibroblastos 21, secretado principalmente por el hígado y por el tejido adiposo marrón ante bajas temperaturas, tiene un papel en el GE, aun cuando su mecanismo de acción no se ha definido. Los cambios en la disponibilidad energética, particularmente en los períodos de ayuno prolongado, también inducen cambios adaptativos en el GE. Este proceso de homeostasis requiere que el sistema nervioso central detecte y responda a las hormonas endócrinas y posiblemente a señales sensoriales de los tejidos periféricos que se emiten durante las alteraciones en el balance energético. La disminución del GE durante el ayuno se debe a una alteración en las concentraciones circulantes de leptina. Estas son detectadas por el sistema nervioso central y se expresan como un aumento del hambre y disminución del GE. En esta adaptación también participa la ghrelina, hormona secretada en el estómago que aumenta durante el ayuno y disminuye el GE. A simple vista, estos mecanismos tienen una interacción; sin embargo, la forma en la que todos estos mecanismos se interrelacionan aún no se ha descrito (1).

Es importante también mencionar que los procesos inflamatorios secundarios a enfermedades o a sus complicaciones producen alteraciones en el GE. En pacientes obesos o con caquexia en quienes existe una mayor expresión de las citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, entre otras) y, por lo tanto, mayor secreción de GLP-1, hay una elevación del GE mediante la producción de calor a partir de tejido adiposo marrón. Es importante destacar que el mismo proceso inflamatorio puede causar que el tejido adiposo blanco se convierta en tejido adiposo marrón, aumentando así el GE (2).

COMPONENTES DEL GASTO ENERGÉTICO

Gasto energético basal (GEB)

Representa la menor cantidad de energía requerida por el cuerpo humano para el mantenimiento de sus funciones vitales durante 24 horas. Contribuye de 50 a 70% del GET, según la actividad física de los pacientes (3). Es uno de los componentes del GET más importantes y refleja también las alteraciones metabólicas producidas a partir de algún proceso patológico.

El GEB debe ser medido en condiciones estandarizadas: una temperatura y humedad ambientales controladas en personas después de 8 horas de sueño y ayuno de

12 a 14 horas. Durante el estudio el paciente debe estar recostado, relajado y manteniendo un ritmo de respiración normal. El GEB se puede afectar principalmente por el peso, edad, sexo y masa muscular, aunque también por la etnicidad, tabaquismo, dieta, periodo menstrual y periodo de ayuno, entre otros factores.

Efecto termogénico de los alimentos (ETA)

Se define como la energía requerida para la digestión, absorción y metabolismo de los nutrimentos después de la ingestión de alimentos. Representa del 5 a 15% del GET. Este varía de acuerdo con el tipo de macronutriente ingerido:

- Proteínas: 20 a 30%
- Hidratos de carbono: 5 a 10%
- Lípidos: 0 a 3%

El ETA es mayor para proteínas debido a que su síntesis requiere al menos cuatro moléculas de ATP por aminoácido incorporado en la molécula de proteína y al gran costo metabólico que representa la ureogénesis y la gluconeogénesis.

El ETA se puede ver afectado por el estímulo del sistema nervioso autónomo, por alteraciones hormonales, palatabilidad de la dieta, composición corporal y, principalmente, por la composición de la dieta.

Actividad física (AF)

Se considera como cualquier movimiento corporal realizado por los músculos esqueléticos que resulte en un gasto energético. Actualmente, no existe ninguna técnica considerada como el estándar de oro para la medición de este componente, ya que esta puede ser difícil de medir debido a que es un parámetro altamente variable en la mayoría de la población. El coeficiente mínimo de AF en pacientes en edad reproductiva es de 1.1 a 1.2 veces el GEB para sujetos sedentarios y pueden estar en un intervalo de 1.4 a 1.69 para personas con actividad leve, 1.70 a 1.99 para actividad moderada y 2 a 2.40 para personas que realizan actividad vigorosa (4).

FACTORES ASOCIADOS AL GASTO ENERGÉTICO

Composición corporal

El gasto energético se puede ver afectado por diversos factores, uno de los principales la masa libre de grasa (MLG). En casos extremos como obesidad o desnutrición proteínico-energética, la estimación del gasto energético por medio de las fórmulas

de predicción no es adecuada y, de hecho, en pacientes desnutridos puede llegar a ser 10 a 30% menor al real y no por ello concluir que el paciente presenta hipometabolismo.

Es importante considerar que la masa grasa (MG), para fines de GE, se considera un tejido metabólicamente inactivo, por lo que las fórmulas de estimación (que siempre consideran el peso corporal) arrojan un dato casi siempre sesgado (5). En un estudio realizado por Eibel (6), se encontró que la MLG está relacionada con todos los componentes del gasto energético y, por lo tanto, con el GET; y, en cambio, la MG sólo correlaciona con el GEB. También se encontró que los obesos presentan un GET y un GEB elevados pero un ETA menor al compararlos con personas no obesas. Se cree que la diferencia en el GEB en estas personas es debido a que existe un mayor esfuerzo cardiorrespiratorio (6). Es importante considerar que los pacientes obesos no sólo tienen una mayor masa corporal y, obviamente MG, sino también una mayor MLG relativa a su talla que una persona con normopeso y que ello podría influir en el GET. Sin embargo, no siempre aumenta la MLG ya que el tejido adiposo en exceso ejerce un considerable efecto inflamatorio que produce sarcopenia o disminución de la masa muscular, fenómeno que se ha descrito recientemente como obesidad sarcopénica, caracterizada por una mayor proporción de MG y una menor de MLG. En estos casos el GET es menor, y esto debido no sólo a la reducción de la masa metabólicamente activa, sino a que los pacientes obesos, por norma, son más sedentarios, y, con ello, se acentúa la sarcopenia. El tejido adiposo excesivo, como es bien sabido, también produce resistencia a la insulina, lo que afecta el metabolismo energético (7).

MÉTODOS DE MEDICIÓN O ESTIMACIÓN DEL GET

El GET puede ser medido por medio de calorimetría, impedancia bioeléctrica, agua doblemente marcada y por ecuaciones predictivas.

1. *Calorimetría directa*

Es considerada como el estándar de oro cuando se trata de medir el GET en humanos. Este método parte de la medición de la generación de calor del organismo a través de procesos metabólicos aerobios y anaerobios.

El mantenimiento adecuado de las funciones del cuerpo -incluyendo el transporte y síntesis de nutrimentos y la homeostasis intra y extracelular- requieren un gasto constante de ATP que se obtiene de forma exógena de los alimentos. Mediante este metabolismo celular se libera energía en forma de calor. Este proceso se exagera durante la actividad física. Por lo tanto, la tasa de producción de calor de un individuo es directamente proporcional al GE. Este método de medición del gasto ener-

gético es conocido como calorimetría directa y está considerado como el método de medición del gasto energético más confiable (8).

La calorimetría directa consiste en introducir a la persona a una cámara aislada del medio exterior en la que hay receptores de calor que cuantifican la cantidad de calor que emite. Existen tres tipos de sistemas en la *calorimetría directa*: isotérmico, disipador de calor y de convección. Se hablará del primero y el último.

a. Sistema isotérmico

Tiempo del estudio: <5 minutos

Margen de error: 1%

Consiste en una cámara recubierta por una capa de material aislante. La parte interna de la capa aislante está en equilibrio térmico con el interior de la cámara, mientras que el exterior de la capa está en equilibrio con la pared de la cámara, la cual está en constante equilibrio mediante un fluido circulante. El gradiente de temperatura de la capa aislante es proporcional a la pérdida de calor no evaporativa del sujeto (8).

b. Sistemas de convección

Tiempo de estudio: 10 – 20 minutos

Margen de error: 1-2%

Consiste en una cámara aislada con una ventilación controlada. La pérdida de calor del sujeto dentro de la cámara se calcula a partir del flujo del aire, la capacidad específica de calor del aire y el aumento de la temperatura del aire que sale de la cámara (9).

2. Calorimetría indirecta

Este método es usado para la medición de la tasa de producción de energía y, por lo tanto, oxidación de los sustratos. La espirometría de circuito abierto es la técnica más común para cuantificar el gasto energético.

La calorimetría indirecta se basa en la medición de la relación entre el oxígeno consumido y el dióxido de carbono producido, reflejo del intercambio respiratorio y que se interpreta como una estimación de la utilización de sustratos. Sin embargo, una de las limitaciones de este método es que en procesos metabólicos anaeróbicos su

medición no es confiable ya que mide únicamente procesos oxidativos y no considera el calor liberado durante los procesos metabólicos (8).

A partir de los datos obtenidos de la calorimetría indirecta se utilizan diversas fórmulas para calcular el GET. Un ejemplo de éstas es la ecuación de Weir (10):

$$\text{GET} = [3.941(\text{VO}_2) + 1.11 (\text{VCO}_2)] \times 1440 \text{ min/día}$$

Uno de los beneficios de esta técnica es que ya se han desarrollado sistemas portátiles que permiten su medición en diversas situaciones, como durante el ejercicio y patologías o condiciones de gravedad como en pacientes con quemaduras extensas y así ayudan a ajustar con exactitud el aporte energético de la dieta al requerido.

3. Impedancia bioeléctrica

Es un método rápido y no invasivo y que también es útil para la medición de la composición corporal de los pacientes. El GET es estimado a partir de ecuaciones que incluyen la MLG debido a que, como se mencionó previamente, es un tejido metabólicamente activo.

Este método se puede llevar a cabo con dispositivos de 2, 4 u 8 electrodos que emiten una corriente eléctrica de baja intensidad y, a partir de la resistencia (oposición de los tejidos ante la corriente eléctrica) y reactancia (oposición de la corriente causada por la capacitancia de la membrana celular) de los tejidos ante esta corriente se diferencian los diversos tejidos corporales debido a las diferencias en conductividad de cada uno. Por ejemplo: la MLG, comparada con la MG, es altamente conductiva debido a que está constituida por grandes cantidades de agua y de electrolitos.

Una de las desventajas de este método es que, ante cualquier alteración hídrica, los resultados tanto de composición corporal como de GE se pueden subestimar o sobrestimar. Otros factores que pueden afectar al estudio son actividad física, estado nutricional, periodo menstrual, entre otros.

Este método es útil en la práctica clínica ya que es no invasivo y más económico al ser comparado con otros métodos (3).

4. Agua doblemente marcada

Hoy en día, el agua doblemente marcada es considerada como el estándar de oro para la medición del GET durante la vida diaria de los pacientes. Tiene como objetivo medir la energía gastada a partir de la producción de CO_2 . Para poder realizar este cálculo, se "etiquetan" o marcan tanto el oxígeno como el hidrógeno presente en la molécula del agua con isótopos estables y no radioactivos (D_2O^{18}). Este marcaje

permite conocer cuánto CO_2 ha liberado el paciente en un lapso de 7 a 21 días. Si el O_2 es marcado con O^{18} se verá reflejado no sólo en el agua corporal, sino también en las concentraciones circulantes de ácido carbónico y también en las concentraciones excretadas de CO_2 . Y con el marcaje del H_2 con D_2 , se pueden cuantificar las pérdidas únicamente de agua y de ácido carbónico circulantes. Por lo tanto, si ambos elementos están marcados en concentraciones conocidas al mismo tiempo, la diferencia entre la eliminación de los marcadores de O_2 y H_2 representará la tasa de eliminación de CO_2 (9, 11).

Para la realización de esta prueba, se deben recolectar mediciones basales de orina, saliva o sangre y posteriormente se solicita al sujeto beba el agua doblemente marcada. Después de un tiempo (7 a 21 días), se combinan y “equilibran” los isótopos con el agua corporal y es entonces cuando se debe tomar de nuevo muestras de orina, saliva o de sangre. Estas muestras se analizan por medio de una espectroscopía para cuantificar las concentraciones de los isótopos. Los cambios en las concentraciones de los isótopos a lo largo del tiempo son calculados y a partir de esos datos, se calcula la producción de CO_2 , dato a partir del cual y mediante fórmulas, se calcula también el GET. El margen de error de esta técnica es de aproximadamente 6%, y puede reducirse por medio de la realización de múltiples tomas a lo largo del tiempo (9).

Una de las desventajas de este método es que aporta únicamente el GET de varios días, sin distinción alguna entre las fuentes del gasto. También el costo elevado de los isótopos puede ser considerado como una desventaja, por lo que su uso es principalmente en investigación.

5. Registro de la frecuencia cardiaca

Se ha encontrado que en el ser humano existe una relación entre la frecuencia cardiaca y el gasto energético dado que la frecuencia cardiaca se relaciona también con el consumo de oxígeno. Este principio se ha comprobado en situaciones en donde la frecuencia cardiaca está muy elevada, como durante la realización de ejercicio de moderada a alta intensidad; por lo tanto, no es aplicable para todas las poblaciones a pesar de que es un método sencillo y de bajo costo. Otra desventaja de este método es que la medición de GET depende de la exactitud del dispositivo para medir la frecuencia cardiaca; se han realizado estudios que informan una diferencia de hasta 190 kcal/día debido a los diferentes algoritmos programados en los dispositivos. Sin embargo, en un estudio en el que se comparó este método con el del agua doblemente marcada se encontró que, usando un dispositivo Suunto®, hubo una diferencia de 9 kcal/día (12). Aún se necesitan más estudios para comprobar la validez de este método, así como la definición de las condiciones de aplicación de este método. Además, es importante mencionar que este método puede modifi-

carse por el estado de ánimo del paciente, la temperatura ambiente, la presencia de cardiopatías y estado de hidratación.

6. *Electromiografía integrada*

Se define como el registro gráfico de la actividad eléctrica producida por los músculos esqueléticos (13). Sin embargo, debido a la diferencia de actividad entre los diversos músculos y fibras musculares, esta técnica se tendría que realizar en múltiples grupos musculares, lo que la convertiría en un método impráctico (9).

7. *Volumen de ventilación pulmonar*

Esta técnica podría dar una mejor idea del intercambio de gases en un periodo de tiempo, pero es poco práctica para su uso durante tiempos prolongados (9).

FÓRMULAS DE PREDICCIÓN

Desde hace muchos años, las fórmulas han sido el método más usado en la práctica clínica para la estimación del GE (Tabla 1) (14).

Una de las primeras fórmulas de predicción de gasto energético creada fue la de Harris y Benedict en 1919 (15). Sin embargo, una de las desventajas de esta fórmula es que fue realizada para población normopeso, por lo que presenta una subestimación del GE en pacientes obesos cuando se usa el peso ideal y, al usar el peso actual, se ha visto una sobrestimación.

Posteriormente en 1985, Schofield (16) desarrolló una ecuación predictiva apropiada incluso para poblaciones de diferente etnia o edad. Esta después fue adaptada y modificada por la FAO/OMS (17); sin embargo, esta ecuación fue desarrollada en poblaciones europeas y de Norteamérica, por lo que se han visto errores en la estimación del GE (18).

Al observar la problemática del cálculo del GE en sujetos obesos, en 1989, Ireton y Jones (19) crearon una fórmula específica para esta población. En un estudio de Alves (20) se observó que esta fórmula sí correlaciona con el GE obtenido por calorimetría indirecta. Debido a la gran dispersión de los datos, los autores no recomendaron su uso en pacientes hospitalizados.

Otra ecuación usada frecuentemente en la práctica es la de Mifflin-St Jeor (21), diseñada a partir de una población heterogénea que incluía sujetos normopeso, con sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida pero con una muestra muy pequeña de personas mayores. Se ha visto que esta ecuación tiene una exactitud de 79% en sujetos con sobrepeso y obesidad de Estados Unidos y de los Países Bajos, lo que la convierte en una de las ecuaciones actualmente más acertadas (22).

Tabla 1. Fórmulas para Tabla el cálculo del GET

Autor (año)	Unidades	Población base	Edad en años	Sexo	Fórmula
Harris-Benedict (1919)	Kcal/día	Pacientes normopeso	15 – 74	Masculino	$66.4730 + 13.7516(P) + 5.0033(A) - 6.7550(E)$
				Femenino	$655.0955 + 9.5634(P) + 1.8496(A) - 4.6756(E)$
Schofield (1985)	MJ/día*	-	10 – 17	Masculino	$0.074(P) + 2754$
				Femenino	$0.056(P) + 2898$
			18 – 29	Masculino	$0.063(P) + 2896$
				Femenino	$0.062(P) + 2036$
			30 – 59	Masculino	$0.048(P) + 3653$
				Femenino	$0.034(P) + 3538$
			≥ 60	Masculino	$0.049(P) + 2459$
				Femenino	$0.038(P) + 2755$
FAO/OMS (1985)	MJ/día*	-	10 – 17	Masculino	$0.0732(P) + 2.72$
				Femenino	$0.0510(P) + 3.12$
			18 – 29	Masculino	$0.0640(P) + 2.84$
				Femenino	$0.0615(P) + 2.08$
			30 – 59	Masculino	$0.0485(P) + 3.67$
				Femenino	$0.0565(P) + 2.04$
			≥ 60	Masculino	$0.0565(P) + 2.04$
				Femenino	$0.0439(P) + 2.49$
Ireton-Jones (1989)	Kcal/día	Pacientes obesos		Ambos	$629 - (11 \times A) + (25 \times (P)) - 609 \times O$
				Masculino	$606 + (9 \times (P)) - (12 \times H) + (400 \times VM) + 1,444$ <i>Respiración artificial</i>
				Femenino	$(9 \times (P)) - (12 \times A) + (400 \times VM) + 1,444$ <i>Respiración artificial</i>
Mifflin - St. Jeor (1990)	Kcal/día	Pacientes obesos	19 – 78	Masculino	$10 \times Kg + 6,25 \times A - 5 \times E + 5$
				Femenino	$10 \times Kg + 6,25 \times A - 5 \times E - 161$

Adaptado de Oliveira et al (2010) (14). En donde: P= Peso (kg); A= altura (cm); E=edad (años); VM=Ventilación mecánica; si=1, no=0; O=obesidad; si=1, no=0. *Conversión de MJ a Kcal= MJ x 239.

En 2002, el Instituto de Medicina (23) publicó nuevas ecuaciones para la estimación de los requerimientos energéticos totales (Tabla 2). Estas fueron desarrolladas a partir del IMC de los sujetos y la edad basándose en datos obtenidos de un estudio donde se evaluó el GET mediante agua doblemente marcada.

Tabla 2. Fórmulas del GET del Instituto de Medicina (2002)

Población	Hombres	Mujeres
Normopeso	<ul style="list-style-type: none"> - $GET = 662 - 9.53 \times E + AF \times (15.91 \times P + 539.6 \times A)$ - AF= 1.00 (sedentario) - AF= 1.11 (poco activo) - AF= 1.25 (activo) - AF= 1.48 (muy activo) 	<ul style="list-style-type: none"> - $GET = 354 - 6.91 \times E + AF \times (9.36 \times P + 726 \times A)$ - AF= 1.00 (sedentario) - AF= 1.12 (poco activo) - AF= 1.27 (activo) - AF= 1.45 (muy activo)
Sobrepeso y obesidad	<ul style="list-style-type: none"> - $GET = 1086 - 10.1 \times E + AF \times (13.7 \times P + 416 \times A)$ - AF= 1.00 (sedentario) - AF= 1.12 (poco activo) - AF= 1.29 (activo) - AF= 1.59 (muy activo) 	<ul style="list-style-type: none"> - $GET = 448 - 7.95 \times E + AF \times (11.4 \times P + 619 \times A)$ - AF= 1.00 (sedentario) - AF= 1.16 (poco activo) - AF= 1.27 (activo) - AF= 1.44 (muy activo)
Normopeso, sobrepeso y obesidad	<ul style="list-style-type: none"> - $GET = 864 - 9.72 \times E + AF \times (14.2 \times P + 503 \times A)$ - AF= 1.00 (sedentario) - AF= 1.12 (poco activo) - AF= 1.27 (activo) - AF= 1.54 (muy activo) 	<ul style="list-style-type: none"> - $GET = 387 - 7.31 \times E + AF \times (10.9 \times P + 660.7 \times A)$ - AF= 1.00 (sedentario) - AF= 1.14 (poco activo) - AF= 1.27 (activo) - AF= 1.45 (muy activo)

Modificado de IOM. Institute of Medicine and Food & Nutrition Board. Dietary Reference Intakes - Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington D.C.: National Academy Press; 2002. Donde: GET = gasto energético total; P= peso corporal (kg); A= altura (m); E= edad (años); AF= actividad física.

Uno de los principales factores que deben considerarse al momento de aplicar una fórmula para la estimación del GEB es la población a quien se estará evaluando. La mayoría de estas fórmulas han sido desarrolladas y validadas en población europea, y desafortunadamente se observan discrepancias cuando son aplicadas en la población mexicana. Sin embargo, existe una fórmula específicamente diseñada para la población mexicana conocida como la fórmula de Valencia. Esta fue obtenida a partir de cientos de mediciones de GEB y peso corporal en mexicanos con diversas condiciones de vivienda y trabajos, incluyendo desde albañiles hasta amas de casa (24, 25) (Tabla 3).

Tabla 3. Fórmulas de Valencia

Sexo	Edad	GEB
♂	18 a 30 años	$13.37 \times \text{kg peso} + 747$
	30 a 60 años	$13.08 \times \text{kg peso} + 693$
	>60 años	$14.21 \times \text{kg peso} + 429$
♀	18 a 30 años	$11.02 \times \text{kg peso} + 679$
	30 a 60 años	$10.92 \times \text{kg peso} + 677$
	>60 años	$10.98 \times \text{kg peso} + 520$

Obtenido y modificado de Parra-Carriedo (2013).

NUTRIMENTOS ENERGÉTICOS

Hidratos de carbono

Son moléculas orgánicas compuestas por átomos de carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O). Proporcionan 4 Kcal/g. Estos deben representar del 50% hasta el 70% de la energía total proporcionada por la dieta en personas saludables (26). Se clasifican en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, aunque en la dieta generalmente se encuentran como disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos.

- a. Monosacáridos: destacan la glucosa, la fructosa y la galactosa. La glucosa es la principal fuente de energía para la mayoría de los seres vivos; particularmente el cerebro depende exclusivamente de la glucosa y su deficiencia lo altera y compromete. Otros monosacáridos se encuentran como parte de la estructura en el ADN y ARN en forma de desoxirribosa y ribosa, respectivamente. A pesar de los papeles tan importantes de los monosacáridos mencionados, su papel en la dieta es dispensable ya que pueden ser sintetizados a partir de otros compuestos durante la digestión. Disacáridos: éstos incluyen la sacarosa, lactosa y maltosa. La sacarosa o "azúcar de mesa" es consumida en grandes cantidades en la dieta por su sabor dulce. La lactosa es la unión de galactosa y glucosa y se encuentra prácticamente en forma exclusiva en la leche y lácteos.
- b. Oligosacáridos: están compuestos por varias unidades de glucosa u otros monosacáridos. El ser humano no posee las enzimas necesarias para su degradación, por lo que al llegar al colon son fermentados. Algunos ejemplos son la esta-

quiosa, rafinosa y verbascosa. Se encuentran en leguminosas y otros grupos de alimentos y son, precisamente, las causantes de la flatulencia tras su consumo.

- c. Polisacáridos: están compuestos por múltiples unidades monosacáridos, casi siempre glucosa. Los más representativos son el almidón, el glucógeno y la mayoría de los tipos de fibra dietaria. Sus fuentes principales son los cereales y también las leguminosas. El almidón representa del 40 al 80% de los hidratos de carbono presentes en la dieta ya que es una fuente abundante de glucosa.

La fibra dietaria no se considera como una buena fuente de energía; sin embargo, tiene una gran importancia en el funcionamiento del tubo digestivo. Puede ser soluble o insoluble en agua y algunos ejemplos son pectina, gomas y mucílagos, lignina, hemicelulosa y celulosa. Se encuentran en cereales, leguminosas, frutas, verduras y algunas oleaginosas.

LÍPIDOS

Son compuestos orgánicos insolubles en agua y deben aportar entre el 25 y 35% del valor energético total de la dieta. En su mayor parte son triacilgliceroles (una molécula de glicerol con tres ácidos grasos esterificados a ella), di y monoacilgliceroles y en mucho menor cantidad fosfolípidos, glucolípidos, lipoproteínas, esteroides, eicosanoides y vitaminas liposolubles.

La principal función de los triacilgliceroles es ser fuente concentrada de energía, ya que producen 9 Kcal/g. La grasa sólida a temperatura ambiente (22°C) contiene una gran parte de ácidos grasos saturados; en cambio, la grasa líquida a temperatura ambiente o "aceite" está formada principalmente por ácidos grasos mono y poliinsaturados.

PROTEÍNAS

Son indispensables para la formación de todas las células del organismo. En pacientes sanos, se recomienda un aporte de proteínas de 0.8 a 1.5 g/Kg/día. Están compuestas por aminoácidos (AA), moléculas que tienen funciones energéticas y como precursores en la síntesis de múltiples compuestos. Aportan 4 Kcal/g pero no se considera. Se pueden clasificar como dietéticamente indispensables y dispensables. Los AA indispensables son: metionina, arginina, treonina, triptófano, valina, isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina e histidina. Los AA que son dispensables son: serina, glicina, glutamina, alanina, cistina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, tirosina y asparagina. Las proteínas pueden ser de alto o bajo valor biológico dependiendo de la proporción de aminoácidos indispensables que las compongan. La calidad de una proteína también se evalúa en función de su digestibilidad y otros índices como el PER, el NPU y recientemente el PDCAAS (protein digestibility-corrected amino acid

score o puntaje de aminoácidos corregido por digestibilidad de proteínas) (27). En términos generales, las proteínas provenientes de huevo, leche y de tejidos animales son consideradas de mayor biológico pero la complementación de proteínas vegetales (cereal, deficiente en lisina pero abundante en metionina + leguminosa, deficiente en metionina pero abundante en lisina) permite compensar las deficiencias de aminoácidos de estos dos grupos de alimentos y así producir proteínas “completas” o de mayor calidad.

CÁLCULO DIETÉTICO

Inicialmente la dieta se calculaba en forma muy impráctica asignando una serie de alimentos y sus cantidades y se calculaba el valor nutrimental de cada uno de estos alimentos utilizando tablas de composición de alimentos. Sin embargo, por ser este procedimiento sumamente tedioso, desde mediados del siglo pasado la Asociación Americana de Diabetes desarrollo un método basado en la clasificación de los alimentos de acuerdo a su composición bromatológica y su origen gracias a que, se observó, los alimentos así clasificados en un mismo grupo tenían aproximadamente la misma composición de macronutrientos (hidratos de carbono, grasas, proteínas). Esta generalización permitió establecer que cualquier alimento dentro de ese grupo “culinario” contenía la misma cantidad de estos macronutrientos que otro del mismo grupo (con sus porciones equivalentes calculadas), de tal forma que este sistema recibió el nombre de “intercambio de alimentos”, haciendo alusión a que el paciente podía consumir igualmente una porción de un alimento que una porción de otro alimento en el mismo grupo y así ingerir aproximadamente la misma cantidad de estos nutrimentos. Este sistema de intercambio de alimentos se adaptó en 1985 a los patrones alimentarios de México considerando los alimentos de mayor consumo en nuestro país y desde los años ochenta se emitió el primer sistema de equivalentes mexicano (28). El SMAE es una clasificación y agrupación de los alimentos más comúnmente consumidos por los mexicanos de acuerdo con su principal aporte nutrimental (Tabla 4)(29).

Actualmente, la de mayor reconocimiento y utilidad para los nutriólogos es el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (SMAE) (30), una guía que permite a nutriólogos y dietólogos diseñar planes de alimentación y analizar de forma objetiva la dieta de los pacientes. La primera versión del SMAE fue desarrollada en 2000 por Pérez Lizaur y Marván Laborde, basado como se mencionó, en el de la ADA de 1950.

Esta agrupación de alimentos se diseñó a partir de la propuesta en la NOM-043-SSA2-2005 (Tabla 5).

Tabla 4. Lista de alimentos y sus principales nutrimentos

Grupo de alimentos	Lista básica de equivalentes	Principales nutrimentos
Verduras y frutas	1. Verduras	Hidratos de carbono, fibra, agua, vitaminas y nutrimentos inorgánicos.
	2. Frutas	
Cereales y tubérculos	3. Cereales y tubérculos	Energía, HC, proteínas, fibra, vitaminas y nutrimentos inorgánicos.
Leguminosas y alimentos de origen animal	4. Leguminosas	Proteínas, lípidos, vitaminas y nutrimentos inorgánicos.
	5. Carnes, Huevo y Queso	
	6. Leche	
Lista complementaria	7. Aceites y Grasas	Energía, lípidos
	8. Azúcares	Energía, HC simples
	9. Alimentos libres	Energía
	10. Bebidas alcohólicas	Energía, etanol

Modificado de Pérez-Lizaur, AB. García-Campos, M. Dietas normales y terapéuticas: los alimentos en la salud y en la enfermedad. 6ta edición. México, D.F. La prensa médica mexicana; 26.

PROCEDIMIENTO DEL CÁLCULO DIETÉTICO

El cálculo del aporte energético y de los gramos de hidratos de carbono, lípidos y proteínas correspondientes a este aporte energético y su traducción a número de equivalentes de cada grupo de alimentos sigue el proceso descrito a continuación:

1. Cálculo del valor energético total: idealmente puede medirse, aunque en forma práctica se estima por las ecuaciones de predicción ya mencionadas. En caso de emplear la fórmula de Harris-Benedict, una de las fórmulas más difundidas, se debe agregar un 10% por ETA y un porcentaje variable de acuerdo a la AF del individuo. Puede aumentarse o reducirse el aporte energético de acuerdo al estado metabólico y objetivos de la dieta.
2. Cálculo de los gramos de macronutrimentos:

Proteínas: se inicia invariablemente con el cálculo de proteínas. Puede realizarse considerando que las proteínas deben aportar el 10 a 20% del valor energético total, o bien (casi siempre, en casos de patología renal o hepática) considerar un valor de 0.5 a 2.2 g proteína/Kg peso, en cuyo caso se calcula el aporte energético y se recalcula entonces el porcentaje del valor energético total aportado por proteínas y se realizan ajustes correspondientes en los porcentajes de lípidos e hidratos de carbono del aporte energético total. En el caso del cálculo como porcentaje del valor energético total, las Kcal obtenidas se dividen entre 4 Kcal/g a fin de obtener los g de proteínas.

Lípidos: se repite el procedimiento del cálculo de proteínas como porcentaje del valor energético total, considerando que éstos deben aportar entre el 20 y 40% (como máximo) del valor energético total. El aporte energético obtenido (en Kcal) se divide entre 9 Kcal/g a fin de obtener los g de lípidos.

Hidratos de carbono: se ajustan, por diferencia, o bien se repite el procedimiento del cálculos de lípidos, considerando el porcentaje del valor energético total, considerando que éstos pueden aportar no menos del 40% del valor energético total de la dieta y hasta el 70%, dividiendo el aporte energético otenido entre 4 Kcal/g para obtener los g de hidratos de carbono.

3. Asignación del número de equivalentes de cada grupo de alimentos: de acuerdo a hábitos alimentarios, gustos, preferencias y consejo dietético. Este procedimiento requiere el criterio y experiencia de un nutriólogo o dietólogo.
4. Distribución de equivalentes en cada tiempo de comida.
5. Ejemplos de cada tiempo de comida.

Tabla 5. Aporte nutrimental de los grupos en el SMAE

Grupo en el sistema de equivalentes	Subgrupos	Energía (Kcal)	Proteína (g)	Lípidos (g)	Hidratos Carbono (g)	Cuenta de HC
Verduras		25	2	2	2	0.3
Frutas		60	0	0	15	1
Cereales	Con grasa	70	2	0	15	1
	Sin grasa	115	2	5	15	1
Leguminosas		120	8	1	20	1.3
Alimentos de origen animal según aporte de grasa	Muy bajo	40	7	1	0	0
	Bajo	55	7	3	0	0
	Moderado	75	7	5	0	0
	Alto	100	7	8	0	0
Leche	Entera	150	9	8	12	0.8
	Semidescremada	110	9	4	12	0.8
	Descremada	95	9	2	30	2
	Con azúcar	200	8	5	0	0
Aceites y grasas	Con proteína	45	0	5	0	0
	Sin proteína	70	3	5	3	0.2
Azúcares	Con grasa	40	0	0	10	0.7
	Sin grasa	85	0	5	10	0.7
Alimentos libres de energía		0	0	0	10	0.7
Bebidas alcohólicas		140	0	0	20 alcohol	1.3

Modificado del Perez-Lizaur AB, Palacios-González B, Catro-Becerra AL. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. Impresos Trece. 3a edición. Fomento de la Nutrición en Salud. 2008.

REFERENCIAS

1. Münzberg H, Qualls-Creekmore E, Berthoud H, Christopher D, Yu S, Biomedical P, et al. Neural Control of Energy Expenditure. *Handb Exp Pharmacol.* 2016;173–94.
2. Wang H, Ye J. Regulation of energy balance by inflammation : Common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;47–54.
3. Volp ACP, Oliveira FCE De, Alves RDM, Bressan EAEJ. Energy expenditure : components and evaluation methods. *Nutr Hosp.* 2011;26(3):430–40.

4. Westerterp KR. Physical activity and physical activity induced energy expenditure in humans : measurement , determinants , and effects. *Front Physiol.*2013;4:1–11.
5. Fonseca DC, Sala P, de Azevedo Muner Ferreira B, Reis J, Torrinhas RS, Bendavid I, et al. Body weight control and energy expenditure. *Clin Nutr Exp.* 2018;1–5.
6. Eibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 1995;332(10).
7. Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, Padwal R, Bertoli S, Battezzati A, et al. Is Obesity Associated with Altered Energy Expenditure?. *Adv Nutr.* 2016;
8. Kenny GP, Notley SR, Gagnon D. Direct calorimetry : a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. *Eur J Appl Physiol.* 2017;
9. Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr.* 2005; 8:1123–32.
10. Haugen HA, Chan L, Li F. Invited Review Indirect Calorimetry : A Practical Guide for Clinicians. *Nutr Clin Pract.* 2007:377–88.
11. Garatachea-Vallejo N, Cavalcanti-Almeida E, De-Paz-Fernandez JA. Métodos de cuantificación de la energía gastada y de la actividad física. *Archivos de medicina del deporte.*2003; 20(96):331–7.
12. Yu Z, Völggi E, Wang R, Ember A, Wiklund P, Alén M, et al. Comparison of heart rate monitoring with indirect calorimetry for energy expenditure evaluation. *J Sport Heal Sci.* 2012; 1:178–83.
13. Reaz MBI, Hussain MS. Techniques of EMG signal analysis : detection, processing, classification and applications. *Biol Proced Online.* 2006;8(1):11–35.
14. Oliveira FCE, Alves RDM, Volp ACP. Equações preditivas para estimar o gasto energético de adultos. *Nutrição em Pauta.* 2010; 3: 22-5
15. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of the Basal Metabolism in Man. In: Washington Clo, ed. Publication No 279. Washington, DC: 1919.
16. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985; 39 (Suppl. 1): 5-41.
17. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, 1985, pp. 1-126.
18. Oliveira FCE, Cruz ACM, Oliveira CG, Cruz ACRF, Nakajima VM, Bressan J. Gasto energético de adultos brasileños saludables: una comparación de métodos. *Nutr Hosp.* 2008; 23: 554-61.
19. Ireton-Jones CS. Evaluation of energy expenditures in obese patients. *Nutr Clin Pract.* 1989; 4: 127-9.
20. Alves VGF, da Rocha EEM, Gonzalez MC, da Fonseca RBV, Silva MH do N, Chiesa CA. Assessment of resting energy expenditure of obese patients: comparison of indirect calorimetry with formulae. *Clin Nutr.* 2009; 28: 299–304.
21. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 241-7.

22. Weijjs PJ. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18-65 y. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 959-70
23. IOM. Institute of Medicine and Food & Nutrition Board. Dietary Reference Intakes - Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington D.C.: National Academy Press; 2002.
24. Parra-Carriedo A, Cherem-Cherem L, Galindo-De DN, Díaz-Gutiérrez MC, Pérez-Lizaur AB, Hernández-Guerrero C. Comparación del gasto energético en reposo determinado mediante calorimetría indirecta y estimado mediante fórmulas predictivas en mujeres con grados de obesidad I a III. *Nutr Hosp*. 2013; 28:357-64.
25. Asencio-Peralta C. Elementos fundamentales en el cálculo de dietas. 1era ed. Ciudad de México: Editor El Manual Moderno; 2011. 38.
26. Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur A-B, Arroyo P. *Nutriología Médica*, 4ª. ed. Mexico, DF: Editorial Panamericana 2015: 18-36.
27. Millwards DJ, Layman DK, Tomé D, Schaafsma G. Protein quality assessment: impact of expanding understanding of protein and amino acid needs for optimal health. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1576S-1581S.
28. Pérez de Gallo AB. El sistema de equivalentes en la guía de la alimentación diaria. *Cuad Nutr* 1985: 39-47.
29. Pérez-Lizaur, AB. García-Campos, M. Dietas normales y terapéuticas: los alimentos en la salud y en la enfermedad. 6ta edición. México, D.F. La prensa médica mexicana; 26.
30. Perez-Lizaur AB, Palacios-González B, Castro-Becerra AL. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. Impresos Trece. 3a edición. Fomento de Nutrición y Salud. 2008.

DIETAS MODIFICADAS EN CONSISTENCIA Y QUÍMICAMENTE

Lic. Nut. Itzel Salcedo Grajales

Lic. Nut. Anaís Camacho Zamora

Investigadoras voluntarias

Dirección de Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

MODIFICACIONES DE LA DIETA

Es la introducción, manipulación o eliminación de componentes dietéticos para alcanzar determinados objetivos nutricionales de un individuo. La manipulación de la dieta puede realizarse tanto modificando su consistencia como combinando diferentes alimentos a fin de alterar la composición nutrimental de la misma (1). Los objetivos de modificar la consistencia de la dieta son mejorar la capacidad de ingestión y la tolerancia digestiva a los alimentos, facilitar el control de la enfermedad y mejorar finalmente el estado nutricional del paciente (2).

La modificación de la dieta es el eje central del tratamiento dietético hospitalario. Más del 50% de los pacientes hospitalizados que requieren una alimentación por vía oral requieren dietas modificadas, adaptadas a las necesidades nutrimentales y patológicas individuales (1).

Las dietas modificadas en consistencia (DMC) son las dietas terapéuticas más comúnmente utilizadas (3). Su principal objetivo es facilitar la ingestión y evitar complicaciones relacionadas a ésta como la broncoaspiración. Constituyen el tratamiento de elección para el tratamiento de la disfagia y forman parte de la dieta de progresión (2). Las dietas progresivas se utilizan para la reintroducción de la dieta en el postoperatorio de cirugía digestiva. El objetivo de esta estrategia terapéutica es nutrir al paciente con la mínima estimulación digestiva para mejorar la tolerancia y evitar complicaciones. En este tipo de dieta se produce una progresión de textura que va desde la dieta de líquidos claros hasta llegar a la dieta basal (2).

La duración de cada una de las fases depende directamente de la situación clínica de cada paciente (1), ya que no siempre es posible ni necesario pasar consecutivamente por todas ellas (4). Debido a que estas dietas son incompletas en energía y en nutrientes, no se recomienda mantenerla por un tiempo prolongado, especialmente en los casos que se prescribe una dieta líquida (1).

Las indicaciones terapéuticas para la prescripción de DMC más frecuentes son: pacientes preoperatorios y postoperatorios, paso intermedio en la transición de la nutrición parenteral total a alimentación oral, preparación para exploraciones intestinales que afectan el tubo digestivo, reinicio de la alimentación oral tras alteraciones en el tracto gastrointestinal y patologías que cursan con malabsorción. Por lo tanto, son dietas utilizadas ampliamente en el ámbito hospitalario para adecuar al paciente a las diferentes situaciones por las que puede atravesar durante la evolución de su enfermedad (1).

Dieta de líquidos claros

Se compone exclusivamente de líquidos claros. Ej: infusiones, jugos de fruta colados, agua de fruta, nieve y paletas de agua, gelatina y caldo de vegetales o carne (7). Su objetivo es dejar mínimo residuo en el tracto gastrointestinal e hidratar al paciente (5). Los líquidos utilizados son translúcidos y a temperatura corporal (6) con una osmolaridad máxima de 250 mOsm/l, por lo que deben diluirse los líquidos que rebasen esta cifra (7).

Los líquidos claros mitigan la secreción pancreática y gastrointestinal, por lo que evitan el desarrollo de síntomas gastrointestinales a consecuencia de un íleo (5). Se utiliza en un periodo posquirúrgico inmediato, en la preparación para examen de colon o cirugía de colon y en diarrea aguada de corta duración (7). Los pacientes que se recuperan de una pancreatitis aguda leve reciben una dieta de líquidos claros cuando hay mejoría sintomática (ausencia de dolor, vómito y sensibilidad abdominal) y gradualmente progresa hacia una dieta suave (1).

El aporte nutrimental suele ser insuficiente (5), por lo que se sugiere no prolongar este tipo de alimentación por más de 48 horas (7). Si se requiere continuar con una dieta que posea las mismas características, debe optarse por una alimentación suplementaria (libre de residuo, elemental, parenteral o enteral) (5), principalmente constituidas por hidratos de carbono complejos y simples. Estos últimos pueden causar problemas en el balance hídrico y producir náusea, vómito y diarrea. En caso necesario, se deberán diluir los líquidos para disminuir la osmolaridad, con lo cual disminuyen los síntomas, pero también el aporte energético (7).

Dieta líquida o de líquidos generales

Es de fácil digestión. Provee macronutrientes, líquidos y mayor densidad energética en alimentos de fácil digestión (7) (Tabla 1), presenta mayor consistencia y un ligero incremento en el residuo gástrico al compararse con una dieta de líquidos claros (8). Se utiliza en un periodo de transición entre la alimentación de líquidos claros y la dieta suave en sujetos con alimentación mixta (parenteral y oral), con dificultades en la deglución y masticación o inflamación del tubo digestivo (7).

En cirugía ambulatoria, el paciente puede ser dado de alta después de la recuperación anestésica y cuando la dieta líquida sea bien tolerada. La progresión es rápida, pudiendo pasar a la dieta habitual en la siguiente ingestión. El contenido energético y nutrimental es inadecuado en niacina, ácido fólico y hierro, por lo que debe suplementarse con vitaminas y nutrimentos inorgánicos si se utiliza durante más de dos semanas (7).

Tabla 1. Alimentos permitidos en la dieta de líquidos generales

Alimentos permitidos
Lácteos a tolerancia: Leche, yogurt natural
Atole
Jugos colados o industrializados
Sopas de crema, caldos, consomé
Azúcares: gelatina, nieves y paletas de agua, infusiones, café, aguas de sabor

Elaboración propia.

Dieta en puré

Esta dieta es completa y nutrimentalmente adecuada con una consistencia de papilla (7). Su objetivo es confirmar la tolerancia digestiva y progresar a una dieta completa de fácil asimilación (4). Se utiliza en pacientes con dificultad para masticar pero que sí pueden deglutir o en pacientes con trastornos esofágicos que no toleran alimentos sólidos pero no tienen problemas digestivos, así como en los niños pequeños y adultos mayores que hayan perdido piezas dentales (7). Del 15 al 26% de los adultos mayores en asilos utilizan esta dieta (3).

La alimentación basada en purés consiste en alimentos que se puedan presentar con esa consistencia (Tabla 2).

Tabla 2. Alimentos permitidos en la dieta de puré

Alimentos permitidos
Lácteos: Leche, yogurt natural, jocoque, crema, margarina
Cereales: cocidos en puré, arroz, pasta, puré de papa
Sopas, caldos, consomés
Sopas de crema, caldos, consomé
Carne de res, pollo, pescado, hígado, huevo
Jugos y purés de verduras colados
Jugos y néctares de frutas colados
Leguminosas en puré
Aceite, especias y condimentos al gusto
Azúcares: nieve, helado, paleta helada, gelatina, azúcar, miel, jalea

Elaboración propia.

Dieta suave o blanda

La dieta suave provee una alimentación completa con alimentos sólidos de consistencia suave. Se utiliza en pacientes con cirugía de cabeza y cuello, con problemas dentales, de masticación o de deglución, que no requieren de dietas picadas o en puré. También se emplea para personas con varices esofágicas (7). En ancianos con alteraciones en dentadura, deben prepararse los alimentos en una consistencia suave, que permita una fácil masticación (9).

El contenido energético y nutricional es adecuado y puede modificarse según las necesidades del paciente. Puede incluir los alimentos de una dieta normal preparados de manera que su consistencia sea suave. Las verduras y frutas al horno, hervidas o al vapor, y en algunos casos sin cáscara; las carnes de res y cerdo molidas, el pescado y el pollo deshebrado son muy útiles por la consistencia. Los alimentos que deben evitarse son los que presentan orillas cortantes, como papas fritas, cacahuates, tostadas y bolillos (7).

Dieta sin estimulantes

Limita los irritantes de la mucosa gástrica o estimulantes de la secreción de ácido, como las grasas, especias y condimentos y bebidas con cafeína y alcohol (7).

Este tipo de dieta se utiliza en el periodo de transición entre el plan de consistencia líquida, la alimentación enteral, parenteral o mixta y la dieta normal; en procesos inflamatorios del aparato gastrointestinal como gastritis, úlceras o colitis y cuando existe intolerancia a los lípidos (7).

En la dieta sin estimulantes los alimentos deben estar preparados a la plancha, hervidos, estofados, asados al horno, con la mínima cantidad de grasa o aceite. Las especias y condimentos se deben utilizar según la tolerancia del paciente. Se deben excluir chiles, pimienta negra, menta, pimienta, curry, jitomate, y las especias concentradas (7).

Si el paciente consume café de forma regular, sea normal o descafeinado, debe ingerirlo con moderación y de preferencia más diluido de lo normal. Las bebidas que contienen cafeína como el chocolate, el té negro y algunas bebidas gaseosas deben consumirse de acuerdo a tolerancia (7).

La dieta sin estimulantes es adecuada en energía y nutrientes y contiene fibra dietética. Esta última está contraindicada cuando el paciente presenta síntomas de intolerancia o por algunas patologías como la diverticulitis (7).

FÓRMULAS ENTERALES ARTESANALES

Se conoce como fórmulas licuadas, formulas enterales artesanales o fórmulas mezcladas caseras a todas aquellas mezclas enterales preparadas con alimentos frescos, basadas en un plan de alimentación que se diseña considerando el historial médico del paciente, su capacidad digestiva y de absorción, tolerancia y alergias alimentarias, acceso a alimentos, preferencias culturales y costumbres alimentarias, estilo de vida, y disponibilidad de material para la preparación de la mezcla (10–12).

En un principio las fórmulas licuadas surgieron en los hospitales con el fin de poder alimentar a los pacientes a los que la vía oral no les era suficiente para cubrir sus requerimientos nutrimentales mediante mezclas líquidas que pudieran pasar a través de sondas de alimentación (10).

Indicaciones para la alimentación enteral artesanal

Se indica en pacientes que no pueden tolerar la vía oral pero tienen un tracto gastrointestinal funcional o cuando esta vía no es suficiente para cubrir sus requerimientos energético y nutrimentales. Generalmente son pacientes con trastornos en la deglución por afecciones neurológicas o neuromusculares, neoplasias, traumatismos o fracturas; estados de hipercatabolismo como quemaduras, infecciones, desnutrición o SIDA; trastornos digestivos y trastornos psiquiátricos. Es importante que la recomendación de

esta vía suponga más beneficios que efectos perjudiciales, además de contar con el consentimiento del paciente para ser sometido a esta terapia (13–15).

Las fórmulas enterales comerciales no son cubiertas por ningún seguro de salud para gastos médicos, lo que dificulta su adquisición. Es por eso que los pacientes tienden a optar por el uso de mezclas caseras (13). Sin embargo, se deben tener ciertas consideraciones sobre qué pacientes con nutrición enteral son realmente candidatos al uso de mezclas caseras. Los pacientes deben estar clínicamente estables (16,17) y tolerar un régimen de nutrición enteral domiciliaria (18), deben además estar comprometidos a seguir este régimen –incluso sus cuidadores y/o familiares (18)- ya que se requiere capacitación para la preparación, administración y conservación higiénica de estas fórmulas (16,18). Es también deseable que el paciente tolere la alimentación por bolos (18), y que la vía de acceso sea por gastrostomía (14); El estoma debe estar maduro o cicatrizado y sin signos de infección y la fórmula debe administrarse a través de una sonda con un calibre ≥ 14 French para evitar oclusiones (17,18). No se recomienda el uso de mezclas enterales caseras que hayan permanecido más de 2 horas a temperatura ambiente debido a su alta susceptibilidad de contaminación bacteriana (16,17).

Otras situaciones en las que tampoco es recomendable el uso de fórmulas licuadas son la yeyunostomía o nasoyeyunal, pacientes medicamente inestables que requieran hospitalizaciones frecuentes (16), pacientes con el sitio de la gastrostomía inmaduro (17), o en aquellos pacientes con inmunosupresión como los recién nacidos y adultos mayores (18).

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA DIETA ARTESANAL

Fuentes principales de nutrimentos

Como fuentes proteínicas se pueden utilizar: pechuga de pollo o pavo, hígado de pollo o res, huevo entero, clara de huevo, corazón de res, leche, leche de soya y/o caseinato de calcio. En cuanto a hidratos de carbono, se suelen utilizar: pan de caja blanco, atole, tapioca, arroz cocido, cereal de avena, galletas, jugo de fruta, fruta cocida o en almíbar, verduras cocidas, papa, miel y azúcar. Con respecto a lípidos, los más usados son aceite de cártamo, de girasol, de maíz y de canola (12).

Material y equipo para la elaboración de la fórmula artesanal

Es preciso contar con los materiales y equipos necesarios para la preparación de la mezcla en condiciones higiénicas para garantizar la inocuidad de la fórmula. Se recomienda contar con una mesa de acero inoxidable, formaica o azulejo; licuadora, embudo, cedazo de malla fina, jarras, básculas para alimentos, tazas con escalas de volumen, cuchillo, cucharas. Por otro lado, se recomienda disponer de gasas o

manta de cielo, cubrebocas, probetas de gran capacidad (mínimo 500 ml), frascos estériles, estufa y refrigerador. El espacio para la preparación de la mezcla debe ser completamente aséptico, y quien la elabore debe estar capacitado, tanto en la higiene como en la forma de preparación (12,19).

Preparación previa de los alimentos

Previo a la elaboración de la mezcla enteral se deben tener en cuenta las necesidades nutrimentales del paciente. Algunos alimentos requieren preparación previa antes de empezar a elaborar la mezcla artesanal propiamente. Tal es el caso de los huevos, que deben entibiarse 3 minutos antes; las verduras, hígado y/o pollo deben estar ya preparados en caldo; de igual forma el atole debe pasar por un proceso de cocción previo. El agua que se utilice para lograr aforar la fórmula también debe haberse hervido con anterioridad o bien utilizar agua filtrada (19).

Metodología para preparación de fórmulas artesanales

Primero deben licuarse los cereales junto con los alimentos líquidos. Después, se agregan frutas y/o verduras. Posteriormente se agregan los alimentos proteínicos, seguidos por los azúcares, para finalmente agregar el aceite a modo de chorro fino. La mezcla se debe licuar hasta lograr que sea homogénea, para poder proceder a colarla con el cedazo de malla fina y/o las gasas, dependiendo del calibre de la sonda que se utilizará. El siguiente paso es medir el volumen de fórmula artesanal con probeta o taza medidora para poder aforarla con el agua hervida hasta lograr la densidad energética deseada (Kcal/ml). Cuando la fórmula está lista se debe verter en frascos esterilizados según el número de tomas calculadas a priori y refrigerarse ($\leq 4^{\circ}\text{C}$) inmediatamente para evitar su contaminación (19). Es importante que si se piensa usar algún suplemento, éste sea agregado mientras la licuadora está en movimiento.

Recomendaciones

Existen además ciertas cuestiones que no se pueden dejar de lado con respecto a la conservación de la mezcla. En primer lugar, es importante saber que la mezcla no debe ser calentada por medio de estufa, microondas o a baño maría; en cambio se debe dejar temperar a temperatura ambiente 20 minutos antes de su administración. A pesar de esto, la mezcla no debe permanecer por más de 4 horas a temperatura ambiente, y tampoco ser usada 24 horas después de su preparación (12,19).

REALIDADES SOBRE EL USO DE FÓRMULAS ENTERALES ARTESANALES

La preparación de fórmulas licuadas es muy susceptible a sufrir contaminación cruzada, además de que requiere estar capacitado para elaborarlas (10).

A pesar de esto, el uso de fórmulas licuadas se ha vuelto muy popular entre los pacientes que reciben alimentación por vía enteral, más en población infantil. En los pocos estudios existentes con respecto al tema, se menciona que los pacientes alimentados por vía enteral usan o han usado formulas licuadas hechas en casa, exclusivamente o combinadas con fórmulas comerciales, para cubrir sus necesidades de nutrimentos. Éstas son percibidas como más saludables y/o “naturales”, en comparación con las fórmulas que existen en el mercado y “más económicas que las fórmulas comerciales”. Es también por la libertad que confieren para la selección de alimentos que se consumirán, por lo que son de interés tanto para pacientes como sus familiares (10,14,16,20,21).

Ventajas del uso de nutrición enteral artesanal

Como ya se mencionó, las fórmulas licuadas no sólo son más asequibles sino que también permiten la elección de alimentos que formaran parte de la dieta, lo que da pauta para ésta se adapte a preferencias de consumo del paciente en lo que respecta a la inclusión de alimentos orgánicos y/o aquellos que no han sido genéticamente modificados; asimismo pueden adaptarse a regímenes alimentarios específicos, como en el caso de alergias y/o intolerancia a alimentos (18). Aunado a esto, el uso de alimentos convencionales para la preparación de la fórmula permite enriquecerla con los compuestos bioactivos que en estos se encuentran, como los polifenoles, glucosinolatos y carotenoides, que fungen como antioxidantes, moduladores hormonales y de la presión arterial, además de estimular el sistema inmune (11). Más aún, la inclusión de frutas y verduras podría aumentar el consumo de fibra, mientras que la inclusión de leguminosas es recomendable para favorecer el equilibrio de la microbiota intestinal, gracias a su contenido de prebióticos (14). Otro aspecto importante a considerar, es la función psicosocial que estas desempeñan, ya que la no restricción de alimentos no sólo proporciona al paciente autonomía para la elección y preparación de alimentos, sino que le permite mantener relación emocional con los alimentos, e igualmente importante les permite normalizar sus horas de comida y con esto adaptarse a la dieta familiar (11,18). Inclusive se ha informado mejoría de la sintomatología gastrointestinal como reflujo, náusea y estreñimiento e incluso aversión oral, con el uso de estas fórmulas (18).

Evidencia científica

En un estudio reciente llevado a cabo por Gallagher en (2018, se realizó una transición de alimentación con fórmulas comerciales a fórmulas licuadas caseras en población infantil con diversas patologías, se encontró que, al alimentar a los pacientes con estas últimas, hubo mayor tolerancia a la alimentación, además de menor prevalencia de sintomatología gastrointestinal, y una mayor diversidad y riqueza en la

microbiota intestinal con disminución de Proteobacteria. Con respecto a la ingestión de nutrientes, las fórmulas licuadas caseras proveyeron mayor aporte de proteína, fibra y sodio en comparación con las fórmulas comerciales. Sin embargo es importante destacar que para evitar la pérdida de peso fue necesario que el aporte energético de las fórmulas licuadas fuera 50% mayor que el de la fórmula comercial, y que ninguna logró un aporte suficiente de vitamina D, a pesar de acercarse más a la fórmula comercial (20).

Otro estudio realizado por Hurt en 2015 evaluó por primera vez el uso de mezclas licuadas en la nutrición enteral domiciliar en población adulta y encontró que el uso de estas mezclas tuvo mejor tolerancia y disminuyó la sintomatología gastrointestinal (náusea, vómito, estreñimiento y diarrea), en comparación con las fórmulas comerciales, además de que en la mayoría de los pacientes no se informó pérdida de peso corporal (21).

Sin embargo, en un estudio realizado por Machado en 2018 en el que se evaluaron los riesgos nutricionales y de contaminación comparando las fórmulas artesanales con las comerciales se encontró que las primeras contenían un 50% menos del valor prescrito de proteína, grasa, hidratos de carbono, energía y fibra; y que la prevalencia de desnutrición era importante (independientemente de la fórmula empleada) aunque mayor en pacientes con fórmulas no comerciales (13).

Es indispensable, por tanto no sólo asegurar que la fórmula esté adecuadamente calculada sino que se capacite debidamente al cuidador o familiar que prepare esta fórmula a fin de garantizar resultados óptimos.

Consideraciones

De acuerdo con la literatura, el uso de fórmulas licuadas como única fuente de nutrientes y energía podría resultar insuficiente para cubrir los requerimientos energético y nutrimentales del paciente, por lo que se pueden añadir complementos o suplementos nutricionales o bien fórmulas enterales poliméricas o modulares (14,18). Como información práctica, existen en el mercado en algunos países fórmulas a base de alimentos (18) y pueden también utilizarse papillas infantiles comerciales, aunque en ocasiones su composición exacta no se conoce.

Finalmente, es importante destacar la necesidad de más estudios que evalúen tanto calidad nutricional como microbiológica de las fórmulas enterales artesanales a fin de que provean evidencia científica que permita al nutriólogo tomar las mejores decisiones para beneficiar a sus pacientes (11).

REFERENCIAS

1. Rabat-Restrepo J. ¿Está actualizado el código de dietas en los hospitales? *Nutr Clínica en Med.* 2017;XI:9–25.
2. Calvo B, Gómez C, Planas V. *Manual de nutrición artificial domiciliaria.* 1st ed. Madrid: UNED; 2009. 161-162 p.
3. Wright L, Cotter D, Hickson M, Frost G. Comparison of energy and protein intakes of older. *Ovid Medlin Hum Nutr Diet.* 2005;18(3):213–9.
4. Creus C, Herrera R. *Nutrición y dietética clínica.* 3rd ed. Salas-Salvadó J, Bonada S, Trallero C, editors. España: Eiservier Masson; 2014. 173-178 p.
5. Hancock S, Cresci G, Martindale R. The clear liquid diet: when is it appropriate? *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(4):324–31.
6. Warren J, Bhalla V, Cresci G. Postoperative diet advancement: Surgical dogma vs evidence-based medicine. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(2):115–25.
7. Pérez-Lizaur AB, García-Campos M. Plan de alimentación modificado en consistencia. In: Pérez-Lizaur AB, García-Campos M, editors. *Dietas normales y terapéuticas los alimentos en la salud y la enfermedad.* 6th ed. México: La Prensa Medica Mexicana; 2012. p. 79–90.
8. Cir RC, Revisi CDE. Manejo nutricional perioperatorio en pacientes con cirugía bariátrica. *Rev Colomb Cir.* 2013;73–83.
9. de Luis DA, Aller R, Izaola O. Menú de textura modificada y su utilidad en pacientes con situaciones de riesgo nutricional. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):751–9.
10. Escuro AA, Hummell AC. Enteral Formulas in Nutrition Support Practice: Is There a Better Choice for Your Patient? *Nutr Clin Pract.* 2016;31(6):709–22.
11. Bento APL, Diez Garcia RW, Jordão AA. Blenderized feeding formulas with nutritious and inexpensive foods. *Rev Nutr.* 2017;30(4):525–34.
12. Cenetec PP. *Nutrición enteral: Fórmulas, métodos de infusión e interacción fármaco-nutriente.* 2018; Recuperado de www.cenetec.salud.gob.mx.
13. Vieira MMC, Santos VFN, Bottoni A, Morais TB. Nutritional and microbiological quality of commercial and homemade blenderized whole food enteral diets for home-based enteral nutritional therapy in adults. *Clin Nutr.* 2018;37(1):177–81.
14. Martin K, Gardner G. Home Enteral Nutrition: Updates, Trends, and Challenges. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(6):712–21.
15. Álvarez Hernández J, Planas Vila M, Ravasco P. Ética en Nutrición Especializada. In: Anaya Prado R, Arenas Márquez H, Arenas Moya D, editors. *Nutrición enteral y parenteral.* 2nd ed. México: McGrawHill; 2012. p. 693–701.
16. Escuro A. Blenderized Tube Feeding: Suggested Guidelines to Clinicians. *Pract Gastroenterol.* 2014;136:58–66.
17. Brown B, Roehl K, Betz M. Enteral nutrition formula selection: Current evidence and implications for practice. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):72–85.
18. Bobo E. Reemergence of Blenderized Tube Feedings: Exploring the Evidence. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(6):730–5.

19. Pérez-Lizaur AB, Parra A. Alimentación Enteral. In: Pérez-Lizaur AB, García-Campos M, editors. Dietas normales y terapéuticas los alimentos en la salud y la enfermedad. 6th ed. México: La Prensa Medica Mexicana; 2012. p. 339–50.
20. Gallagher K, Flint A, Mouzaki M, Carpenter A, Haliburton B, Bannister L, et al. Blenderized Enteral Nutrition Diet Study: Feasibility, Clinical, and Microbiome Outcomes of Providing Blenderized Feeds Through a Gastric Tube in a Medically Complex Pediatric Population. *J Parenter Enter Nutr.* 2018;0(0).
21. Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J, Epp LM, Pattinson AK, Lammert LM, Lintz JE, et al. Blenderized tube feeding use in adult home enteral nutrition patients. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):824–9.

DIETAS VEGETARIANAS: ¿EXISTE ALGUNA APLICACIÓN CLÍNICA?

L.N. Alan Espinosa Marrón¹, Dra. Angélica Moreno Enríquez²

¹Investigador de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Marista de Mérida

²Profesor e investigador de tiempo completo, Escuela de Ciencias de la Salud
Universidad Marista de Mérida

INTRODUCCIÓN AL VEGETARIANISMO

El vegetarianismo sigue un perfil dietético caracterizado por la abstinencia parcial o total del consumo de carne y productos derivados de aves de corral, pescado mariscos y cualquier otro alimento de origen animal (1). Este estilo de vida se ha diversificado a lo largo del tiempo, dando origen a múltiples variantes de la dieta, cada una con diferentes ideologías y criterios en cuanto a los alimentos que se consumen. Entre ellas se encuentran las de los lacto-vegetarianos, crudi-vegano, ovo-vegetarianos, ovo-lacto-vegetarianos y veganos (2).

La alimentación vegetariana está experimentando una considerable popularidad en la población en general (1,3). Dicho fenómeno ha generado diversas posturas con relación al impacto que esta dieta puede tener en la salud. La literatura refiere efectos tanto favorables como desfavorables cuando se sigue este tipo de dietas, mismos que se describirán de manera breve a lo largo de este capítulo, puntualizando su relación con los trastornos gastrointestinales asociados.

POTENCIALES DEFICIENCIAS NUTRICIONALES DE LAS DIETAS VEGETARIANAS

Adoptar una dieta vegetariana representa la omisión de un grupo de alimentos; en consecuencia, pueden existir repercusiones en la salud de quien decida llevarla a cabo sin un acompañamiento profesional. Proporcionar un conocimiento basado en evidencias científicas, es un factor importante para evitar cualquier complicación.

Se ha demostrado que los vegetarianos pudieran tener un riesgo incrementado de padecer deficiencias de vitamina B₁₂, hierro, calcio, zinc, yodo, vitamina D así como ácidos grasos ω :3 y aminoácidos (4), lo que podría afectar a corto, mediano o largo plazo su salud.

Vitamina B₁₂ (cobalamina)

La principal causa de deficiencia está relacionada a la insuficiencia dietética, presentada de manera frecuente en vegetarianos o lactantes de madres vegetarianas (5) debido a que ésta se encuentra de manera exclusiva en alimentos de origen animal, excepto aquellos que, durante un proceso industrial, fueron intencionalmente adicionada (6). La vitamina B₁₂ actúa como cofactor enzimático en el metabolismo de la metionina; su participación es elemental durante la conversión de homocisteína a metionina por lo que, la deficiencia de cobalamina limita esta reacción y en consecuencia se genera hiperhomocisteinemia que se puede asociar con alteraciones cardiovasculares (7). En el mismo sentido, la vitamina B₁₂ es la única coenzima requerida en la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, ruta metabólica asociada a la degradación de valina, isoleucina, metionina y treonina, así como los ácidos grasos de cadena impar. Por tanto, la deficiencia vitamínica aumenta la concentración de ácido metilmalónico (8). Se ha informado aciduria metilmalónica en lactantes amamantados por madres con este tipo de dietas (9,10).

Las necesidades diarias de cobalamina son pocas y se ha descrito que las reservas hepáticas son suficientes para contrarrestar una ingestión disminuida por aproximadamente 3 años (11), además que la microbiota participa en la biosíntesis de vitamina B₁₂ en el colon (5). A pesar de lo anterior, la deficiencia de esta vitamina es común en personas que siguen cualquier tipo de dieta vegetariana (6). Algunos productos fermentados como el tempeh y levadura en polvo o comprimidos (comúnmente conocida como "levadura nutricional"), las algas *Chlorella*, nori o spirulina, popularmente consumidos por los vegetarianos como suplementos, no pueden ser consideradas como fuentes apropiadas de vitamina B₁₂ (12) ya que han demostrado ser poco efectivos (13).

Si bien existen complicaciones clínicas asociadas a esta deficiencia en personas vegetarianas, no todos los pacientes desarrollan los signos clínicos evidentes (14); entre las más comunes se encuentra la anemia macrocítica de la que se informa en la mayoría de las publicaciones referentes a las dietas vegetarianas (15,16); también se han identificado manifestaciones orales como sensación de inflamación oral, xerostomía, entumecimiento de la mucosa oral y disgeusia (14).

Hierro

Este elemento tiene la capacidad de aceptar y donar electrones fácilmente a través de su interconversión entre las formas Fe²⁺ y Fe³⁺ propiedad que lo convierte en un compuesto sumamente útil (17). En individuos sanos el contenido total de hierro es de aproximadamente 3.5 a 5 g. Alrededor del 65% se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15% está contenido en la mioglobina y diversas enzimas, el 20% está como hierro de depósito y sólo entre 0.1 y 0.2% se encuentra unido a la

proteína transferrina circulante (17). Este nutrimento inorgánico se presenta en los alimentos como hierro hemínico y no hemínico, ambos con diferente biodisponibilidad. El primero se encuentra en alimentos de origen animal, y está ligado a la hemoglobina y/o mioglobina (18), y se absorbe más que el hierro no hemínico debido a su estructura química (19).

La deficiencia de hierro en personas vegetarianas se asocia con la poca biodisponibilidad del hierro no hemínico y con inhibidores de absorción presentes en alimentos vegetales (12,20), tales como ácidos orgánicos, fitatos, polifenoles y oxalatos (4). En ese sentido, una revisión sistemática por metaanálisis reciente demostró que los adultos que siguen una dieta vegetariana tienen significativamente menor concentración de ferritina sérica en comparación con controles no vegetarianos (-29.71 µg/L) (21). Se han encontrado resultados similares en poblaciones infantiles con este tipo de dieta (22). Por ello, el riesgo de presentar anemia secundaria a la deficiencia de hierro es mayor en los vegetarianos (23).

Ácidos grasos

Además de ser fuentes de energía, los ácidos grasos poliinsaturados forman parte de las membranas celulares y tienen importantes funciones en su mantenimiento y, por tanto, en su permeabilidad; igualmente, funcionan como antioxidantes y tienen un efecto hipocolesterolémico (24). De manera específica, el ácido docosahexaenoico (DHA) tiene efectos protectores en la salud cardiovascular y en la funcionalidad e integridad del sistema nervioso central (25).

La alimentación vegetariana se caracteriza por una ingestión importante de granos, verduras, aceites vegetales y nueces. En consecuencia, los vegetarianos consumen cantidades significativas de ácidos grasos indispensables como el ácido linoleico y α -linolénico en sus diferentes formas isoméricas, predominando los ω :3 (26). Por lo contrario, los vegetarianos consumen pocos ácidos grasos poliinsaturados como el ácido araquidónico (ARA) (27), que proviene de la carne (28), así como de ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), que se obtienen del consumo de pescados (26). Se ha evidenciado que el consumo de EPA y DHA es menor en los vegetarianos y generalmente es ausentes en los veganos (28). Secundario a estos patrones dietéticos, también existe una menor concentración de ácidos grasos linoléico, oléico y palmítico, en menor grado también ácido palmitoléico y esteárico (29).

El escaso consumo de ácidos grasos poliinsaturados se asociado con una disminución en la síntesis de prostaglandinas de la serie 2, tromboxanos y leucotrienos (30).

Proteínas

Los aminoácidos son necesarios para la síntesis de proteínas de recambio así como una amplia variedad de compuestos especializados incluidos los neurotransmisores, los grupos pirrólicos y las bases nitrogenadas del ADN. Por ello, los seres humanos necesitan cantidades adecuadas de aminoácidos provenientes de la dieta, además que algunos no pueden ser sintetizados endógenamente (31). Aunque es sabido que la proteína proveniente de fuentes vegetales como la soya, aporta aminoácidos indispensables (32), su biodisponibilidad es significativamente menor a aquellas provenientes de origen animal (33). Se ha demostrado que las personas que excluyen los productos de origen animal de su dieta pueden tener menor concentración de algunos aminoácidos circulantes en comparación con quienes incluyen fuentes de proteína animal (31) como tirosina, metionina y triptófano debido a que se carece de sus principales fuentes dietéticas como los lácteos, el huevo y la carne. Por lo tanto, el porcentaje de energía proveniente de las proteínas alcanza apenas el 12.6% en comparación con la dieta omnívora, donde llega a ser hasta del 15.0% (31).

Los aminoácidos de cadena ramificada como leucina, isoleucina y valina no son metabolizados por el hígado y tienen funciones de señalización en el metabolismo de nutrimentos en los tejidos periféricos (músculo esquelético, tejido adiposo, y cerebro). Además, pueden regular la ingestión energética a través de la modulación directa de los centros del hipotálamo, así como tener una injerencia directa en la homeostasis de la glucosa (34).

Es importante considerar que un desequilibrio de proteínas puede originar, entre otras cosas, una depleción de masa muscular, pérdida de fuerza y/o disminución del rendimiento físico, generando cambios fisiológicos, bioquímicos e inmunitarios que aumentan el riesgo de morbimortalidad (34).

Otros micronutrientos

La biodisponibilidad de calcio, zinc, yodo y vitamina D suele ser menor en las dietas vegetarianas, aunque la evidencia no es concluyente y parece no haber efectos adversos en el estado de salud (4,12).

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA DIETA VEGETARIANA Y SU POSIBLE RELACIÓN CON LA DISMINUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

Se ha evidenciado que, debido a la composición y características de las dietas vegetarianas, pudiera existir una disminución de la prevalencia de múltiples enfermedades crónicas que se describen a continuación.

Sobrepeso y obesidad

El impacto en el peso y la composición corporal es uno de los principales beneficios en torno a la dieta vegetariana (12). Diversos estudios realizados por metaanálisis han concluido que existe una asociación positiva entre la prescripción de una dieta vegetariana y la disminución del peso corporal (35). Un estudio a considerar es el realizado por Tonstad et al., (2009) en donde analizaron a 22,434 hombres y 38,469 mujeres en Estados Unidos y Canadá con diferentes estilos de alimentación, se demostró que aquellos individuos que consumían productos de origen animal presentaban en promedio un índice de masa corporal (IMC) de 28.8 kg/m², en comparación con los veganos, con una media de 23.6 kg/m² (36). Cabe destacar que, aunque esta prevalencia es significativamente menor en los veganos, se comprobó que existen también personas veganas con exceso de peso (37).

Diabetes

Debido a las características de la dieta basada en productos de origen vegetal ricas en cereales integrales, frutas, verduras, leguminosas y nueces, los vegetarianos podrían tener menor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y mejor control glucémico, en comparación con personas omnívoras (12,38). De manera específica, se ha descrito que la prevalencia de desarrollar DM2 disminuye un 77% en personas veganas, frente a sus pares omnívoros (39).

En el mismo sentido, un estudio piloto de 22 semanas analizó la sensibilidad a la insulina de 99 individuos diabéticos sometidos a una dieta estilo vegana baja en grasa comparada con aquellos que siguieron las guías de alimentación para el tratamiento de diabetes de la Asociación Americana de Diabetes del 2003 (ADA, por sus siglas en inglés). La hemoglobina glucosilada (HbA1c) disminuyó 0.96 puntos porcentuales en el grupo vegano en comparación con 0.56 puntos en el grupo que siguió el plan de alimentación sugerida por la ADA (40). No obstante, existe evidencia discrepante, ya que se encontró que el consumo excesivo de hidratos de carbono como medio de reemplazo de la proteína animal y la grasa dietética podrían dar lugar a resultados opuestos (41).

Cáncer

Con relación al desarrollo de padecimientos de tipo oncológicos, las características de las dietas vegetarianas se han asociado con un riesgo disminuido de padecer algunos tipos de cáncer (12). Estudios recientes por metaanálisis han concluido que los vegetarianos tienen una menor incidencia general de cáncer, reduciendo hasta en un 18% en comparación con personas no-vegetarianas (42). Con respecto al cáncer gastrointestinal, algunos estudios han demostrado que existe un menor riesgo de cáncer de estómago y cáncer colorrectal en personas con una dieta vegetaria-

na debido al consumo regular de fruta, verduras y leguminosas, lo que permite tener un mayor aporte de fibra dietética (43). En el mismo sentido, algunos análisis de regresión de riesgo han identificado reducciones significativas (HR:0.76, IC del 95%: 0.63 a 0.90) en el desarrollo de cáncer del sistema gastrointestinal favoreciendo a los vegetarianos frente a los no-vegetarianos, no sólo por el consumo frecuente de carne, sino por su método de cocción (44).

Enfermedad cardiovascular (ECV)

Debido a que en la dieta vegetariana contempla una ingestión reducida en grasa saturada y colesterol, quien consume este tipo de dietas presentan un menor riesgo de desarrollar dislipidemias, así como menor susceptibilidad a padecer alguna cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular (12). Análisis realizados en individuos con una dieta vegana han demostrado que, en comparación con la dieta omnívora, la alimentación basada en productos de origen vegetal reduce eficazmente las concentraciones sanguíneas de colesterol total y colesterol LDL, disminuyendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares (45,46), riesgo de hipertensión (47) y posiblemente aterosclerosis (48). Por lo que, este tipo de alimentación podría ser un medio no farmacéutico útil para controlar la dislipidemia (46).

A pesar de la evidencia sobre los beneficios de este tipo de dieta, se ha observado que en los vegetarianos existe una tendencia hacia un concentración incrementada de triacilglicéridos con respecto a los omnívoros (45). Dicha dislipidemia aterogénica puede asociarse al consumo mayor de hidratos de carbono como método de sustitución de los alimentos de origen animal, lo que pudiera a su vez ocasionar, una disminución simultánea del colesterol HDL (46).

Por otro lado, la concentración incrementada de homocisteína en sangre, (secundarias a la deficiencia de vitamina B₁₂), tiene un efecto aterosclerótico (49). Estudios recientes han informado disfunción endotelial asociada a hiperhomocisteinemia en vegetarianos (50), lo que pudiera contrarrestar los beneficios cardiovasculares que se relacionan con este tipo de dietas.

LAS DIETAS VEGETARIANAS Y SU INTERACCIÓN CON EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Microbiota intestinal

Dentro de las aplicaciones clínicas más estudiadas de la dieta vegetariana en el sistema gastrointestinal, se encuentra su influencia en la microbiota intestinal. Los organismo que allí residen tienen diversas actividades metabólicas como la absorción de nutrimentos, protección ante la invasión de microorganismo patógenos, la biosínte-

sis de ácidos grasos cadena corta así como los efectos tróficos en el epitelio intestinal y en la estructura y la función del sistema inmunitario (51). Además las bacterias son capaces de biosintetizar vitaminas del grupo B y vitamina K, que se absorben en ciego y colon derecho, y favorecen la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio, por lo que las bacterias intestinales pueden ser útiles en la promoción de la salud en el ser humano (52).

La microbiota tiene amplias diferencias taxonómicas y funcionales (producción de metabolitos diversos y específicos) que varían dependiendo de si el patrón dietario del hospedador es omnívoro o vegetariano, ya que el consumo de polifenoles y fibra, combinado con la restricción del consumo de productos animales, da como resultado un nicho bacteriano diferente al de los no-vegetarianos (53).

Lawrence et al. (2016) encontraron que el consumo por un corto plazo de dietas compuestas enteramente de productos animales, aumenta la abundancia de microorganismos "tolerantes a la bilis" como *Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides* y disminuye los niveles de *Firmicutes*, que metabolizan los polisacáridos de la dietas basadas en plantas (*Roseburia*, *Eubacteriuertecte* y *Remonocobromii*) (54). Por el contrario, otros estudios han observado que la microbiota presente en la materia fecal de los voluntarios ovo-lacto-vegetarianos y veganos presenta recuentos microbianos significativamente más bajos del grupo *Bacteroides fragilis*, asociado con una ingestión disminuida de proteína y de grasa animal (55).

Las cepas de *Roseburia* y *Ruminococcus* generalmente abundantes en los vegetarianos y que regulan la digestión de polisacáridos de alimentos vegetales, son productoras del butirato (ácido graso de cadena corta), el cual se ha demostrado que inhibe la proliferación de células T y citocinas proinflamatorias. Lo anterior pudiera dar como resultado una menor incidencia de condiciones relacionadas con inflamación, moduladas por células T y menor expresión de IgE en los vegetarianos (56). Por lo cual, existe evidencia que señala que una dieta semi-vegetariana es eficaz en prevenir la recaída de enfermedad de Crohn (57).

En el mismo sentido, la obesidad se caracteriza por una disbiosis intestinal e inflamación crónica relacionada con una disminución del recuento total de *Bacteroidetes* (*Bacteroides* y *Prevotella*) y un aumento de *Firmicutes*, lo cual a su vez puede interferir con la señalización de la insulina y dar como resultado una disfunción metabólica (58). Esto pudiera constituir una explicación adicional a la disminución del IMC y mejor control glucémico si se sigue una dieta vegetariana adecuadamente planificada.

Enfermedad biliar

Se ha informado que una dieta vegetariana puede aumentar el riesgo de formación de cálculos biliares sintomáticos en comparación con los no-vegetarianos (HR: 1.22, IC 95%: 1.06-1.41, $p = 0.006$) una vez realizado un ajuste para IMC y otros factores de riesgo, lo que se vincula con el consumo de los hidratos de carbono como método de sustitución de los productos de origen animal, especialmente almidón ($p = 0.002$) (59), así como a un alto consumo de leguminosas. En ese sentido, se ha demostrado en poblaciones latinoamericanas, que el consumo de leguminosas aumenta notablemente la saturación de colesterol biliar, este efecto es causado por una caída del porcentaje molar de fosfolípidos biliares y por un aumento en el porcentaje molar de colesterol biliar. El mismo estudio demuestra que la proporción de colesterol vesicular se incrementó en un 200% en la bilis duodenal después del período de consumo de leguminosas, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares sintomáticos (60).

CONCLUSIONES

Como ha mostrado la evidencia, las dietas vegetarianas pueden ofrecer beneficios para el estado de salud, sin embargo debido a que una dieta mal planificada sin asesoría de un especialista, puede ocasionar que es las deficiencias nutrimentales pudieran contrarrestarlos (53), el seguimiento constante y la individualización de la terapia son fundamentales. La prescripción de una dieta vegetariana *por un periodo de tiempo corto*, adecuadamente planificada por un profesional, pudiera tener una utilidad clínica si se considera su abundante aporte de fibra, hidratos de carbono complejos, proteína vegetal y vitaminas hidrosolubles, así como una ingestión disminuida de colesterol y grasas saturadas. Además tiene un efecto benéfico en la microbiota intestinal y en sus respectivos metabolitos con propiedades antiinflamatorias. No obstante, se pueden lograr características similares con otras dietas menos restrictivas, incluida la dieta mediterránea (58).

REFERENCIAS

1. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3640–9.
2. Rosi A, Mena P, Pellegrini N, Turrone S, Neviani E, Ferrocino I, et al. Environmental impact of omnivorous, ovo-lacto-vegetarian, and vegan diet. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
3. Leitzmann C. Vegetarian nutrition: past, present, future 1 – 3. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:496S–502S.

4. Fields H, Ruddy B, Wallace MR, Shah A, Millstine D, Marks L. How to Monitor and Advise Vegans to Ensure Adequate Nutrient Intake. *J Am Osteopath Assoc.* 2016;116(2):96–9.
5. Hernández IG, Barrios MF, Gautier H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 1999;15(3):159–74.
6. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 2013;71(2):110–7.
7. Menzato F, Munaretto V, Colombatti R, Putti MC, Sainati L, Pediatrica CO, et al. Algoritmo diagnóstico per l' anemia in età pediatrica. 2017;c(June):26–31.
8. Zeuschner CL, Hokin BD, Marsh KA, Saunders A V., Reid MA, Ramsay MR. Vitamin B12 and vegetarian diets. *Med J Aust.* 2013;199(4):S27–32.
9. Bast RC, Klug TL, St. John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A syndrom of methylmalonic aciduria, homocysteinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B12 deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med.* 1983;299(309):883–7.
10. Bonny L Specker, Anne Black, Lindsay Allen and FM. No Title. *Am J C/in Nuir.* 1990;52:1073–6.
11. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. *Med (United Kingdom).* 2017;45(4):198–203.
12. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(12):1970–80.
13. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients.* 2016;8(12):1–23.
14. Sun A, Chang JY-F, Wang Y-P, Cheng S-J, Chen H-M, Chiang C-P. Do all the patients with vitamin B12 deficiency have pernicious anemia? *J Oral Pathol Med.* 2016;45(1):23–7.
15. Meena S, Arif M, Jatav VS, Agarwal V. Is vegetarian young adult male more affected by vitamin B12 deficiency anemia ? A hospital based study. 2016;3(3):727–30.
16. Del Bo C, Riso P, Gardana C, Brusamolino A, Battezzati A, Ciappellano S. Effect of two different sublingual dosages of vitamin B12 on cobalamin nutritional status in vegans and vegetarians with a marginal deficiency: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2018;1–9.
17. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. 2005;39(3):301–14.
18. Rocío González Urrutia. Biodisponibilidad del hierro. *Rev Costarric Slud Pública.* 2005;11(Cdc):1–10.
19. Tostado T, Benítez I, Pinzón A, Bautista M, Ramírez J a. Hierro y su uso en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2015;36(3):189–200.
20. Mahan, L Kathleen. Stump, Sylvia Escott. Raymond JL. Krause Dietoterapia, 13 Edición. *Krause's Food and the Nutrition Care Process.* 2013. 1263 p.

21. Haider LM, Schwingshackl L, Hoffmann G, Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;1–16.
22. Pawlak R, Bell K. Iron Status of Vegetarian Children: A Review of Literature. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):88–99.
23. Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron status of vegetarian adults: A review of literature. *Am J Lifestyle Med.* 2016:1–13.
24. Valenzuela R, Morales G, Gonzalez M, Morales J, Sanhueza J, Valenzuela A. Ácidos Grasos Poliinsaturados De Cadena Larga Ω -3 Y Enfermedad Cardiovascular. *Rev Chil Nutr.* 2014;41(10):433–8.
25. Hernandez-Rodas C, Morales J, Valenzuela R, Morales G, Valenzuela A. Benefits of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Chil Nutr.* 2016;43(2):196–205.
26. Sarter B, Kelsey KS, Schwartz TA, Harris WS. Blood docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in vegans: Associations with age and gender and effects of an algal-derived omega-3 fatty acid supplement. *Clin Nutr.* 2015;34(2):212–8.
27. Kothapalli KSD, Ye K, Gadgil MS, Carlson SE, O'Brien KO, Zhang JY, et al. Positive Selection on a Regulatory Insertion-Deletion Polymorphism in FADS2 Influences Apparent Endogenous Synthesis of Arachidonic Acid. *Mol Biol Evol.* 2016;33(7):1726–39.
28. Saunders A V, Davis BC, Garg ML. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets. *Med J Aust.* 2012;1(2):22–6.
29. Kirkeby K, Bjerkedal I. OF NORWEGIAN VEGETARIANS. 1968;183:143–8.
30. Catalán JS, Agüero SD, García JT. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1362–75.
31. Schmidt JA, Rinaldi S, Scalbert A, Ferrari P, Achaintre D, Gunter MJ, et al. Plasma concentrations and intakes of amino acids in male meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans: A cross-sectional analysis in the EPIC-Oxford cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(3):306–12.
32. Kristensen MD, Bendtsen NT, Christensen SM, Astrup A, Raben A. Meals based on vegetable protein sources (beans and peas) are more satiating than meals based on animal protein sources (veal and pork) - A randomized cross-over meal test study. *Food Nutr Res.* 2016;60:1–9.
33. Han SW, Chee KM, Cho SJ. Nutritional quality of rice bran protein in comparison to animal and vegetable protein. *Food Chem.* 2014;172:766–9.
34. Gojda J, Rossmislová L, Straková R, Tůmová J, Elkalaf M, Jacek M, et al. Chronic dietary exposure to branched chain amino acids impairs glucose disposal in vegans but not in omnivores. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(5):594–601.
35. Barnard ND, Levin SM, Yokoyama Y. A Systematic Review and Meta-Analysis of Changes in Body Weight in Clinical Trials of Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(6):954–69.
36. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(5):791–6.

37. Newby PK, Tucker KL, Wolk A. Risk of overweight and obesity among semivegetarian . 2005;(May).
38. Sylvia H. Ley, Osama Hamdy, V. Mohan FBH. Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Dietary Components and Nutritional Strategies. *Lancet*. 2014;383(9933):1999–2007.
39. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(4):292–9.
40. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1777–83.
41. Sun C, Hsu H, Chen S. Vegetarian diet is associated with higher SBP and fasting serum triacylglycerol than omnivorous diet in Taiwanese type 2 diabetic. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:S141.
42. Sobiecki JG, Appleby PN, Bradbury KE, Key TJ. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. *Nutr Res*. 2016;36(5):464–77.
43. Key TJ. Cancer Risk and Vegetarian Diets. *Acad Press*. 2017;(0):345–354.
44. Orlich MJ, Fraser GE. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2 : a review of initial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(May):2–7.
45. Jian ZH, Chiang YC, Lung CC, Ho CC, Ko PC, Ndi Nfor O, et al. Vegetarian diet and cholesterol and TAG levels by gender. *Public Health Nutr*. 2015;18(4):721–6.
46. Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of vegetarian diets on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10).
47. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, et al. Vegetarian diets and blood pressure. *JAMA Intern Med*. 2014.
48. Vinagre JC, Vinagre CG, Pozzi FS, Slywitch E, Maranhão RC. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and transfer of lipids to high-density lipoproteins (HDL) in vegan and omnivore subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(1):61–7.
49. En C, Con P, Eritematoso L. : Systemic lupus erythematosus, homocysteine, cholesterol. 2014;12.
50. Woo KS, Kwok TCY, Celermajer DS. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients*. 2014;6(8):3259–73.
51. Villares JMM. Flora bacteriana intestinal. *Probióticos en Nutr Infant*. 2006;4(1):12–9.
52. Guarner F. El colon como órgno: hábitat de l flora bacteriana. 2002. 2016;7–10.
53. do Rosario VA, Fernandes R, de Trindade EBSM. Vegetarian diets and gut microbiota: Important shifts in markers of metabolism and cardiovascular disease. *Nutr Rev*. 2016;74(7):444–54.

54. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
55. Ferrocino I, Di Cagno R, De Angelis M, Turrone S, Vannini L, Bancalari E, et al. Fecal microbiota in healthy subjects following omnivore, vegetarian and vegan diets: Culturable populations and rRNA DGGE profiling. *PLoS One*. 2015;10(6):1–16.
56. Zhang C, Björkman A, Cai K, Liu G, Wang C, Li Y, et al. Impact of a 3-Months Vegetarian Diet on the Gut Microbiota and Immune Repertoire. *Front Immunol*. 2018;9(April):1–13.
57. Chiba M, Abe T, Tsuda H, Sugawara T, Tsuda S, Tozawa H, et al. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: Relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol*. 2010;16(20):2484–95.
58. Glick-Bauer M, Yeh MC. The health advantage of a vegan diet: Exploring the gut microbiota connection. *Nutrients*. 2014;6(11):4822–38.
59. McConnell TJ, Appleby PN, Key TJ. Vegetarian diet as a risk factor for symptomatic gallstone disease. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(6):731–5.
60. Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, Velasco N, Ulloa N, Cruz F, et al. Influence of Legume Intake on Biliary Lipids and Cholesterol Saturation in Young Chilean Men: Identification of a Dietary Risk Factor for Cholesterol Gallstone Formation in a Highly Prevalent Area. *Gastroenterology*. 1989;96(2):825–30.

DIETA DASH: INDICACIONES Y FORMULACIÓN

Dra. Lilia Castillo Martínez¹, Dra. Pilar Martínez Matsumoto²

¹Investigadora en Ciencias Médicas

²Residente

^{1,2}Servicio de Nutriología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

La American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC) y otras organizaciones gubernamentales han formulado guías de prevención de enfermedad cardiovascular (ECV) con objetivo de reducir la incidencia de eventos isquémicos y prevenir mayor número de discapacitados por dicha causa, así como la muerte súbita a temprana edad (1).

Entre las recomendaciones que se proponen se mencionan dejar de fumar, controlar la presión arterial y lípidos séricos; practicar ejercicio regularmente, disminuir el peso corporal de forma sostenida de 3 a 5%, y controlar la glucemia. Por tanto, la prioridad es la modificación en el estilo de vida y los hábitos alimentarios (2).

La importancia de la nutrición en la prevención cardiovascular se ha enfatizado repetidamente. Históricamente el papel de la dieta se ha centrado en los componentes de la dieta de forma individual, sin embargo, típicamente se consumen combinados y, por tanto, en los últimos años ha aumentado la atención en los patrones de alimentación y su relación con los desenlaces de salud, tales como la enfermedad cardiovascular (1). Es por ello que las guías de manejo del estilo de vida de la (AHA) y el (ACC) se centran en el efecto que estos patrones de alimentación en las concentraciones de lípidos y la presión arterial (Cuadro 1).

MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

El objetivo central del tratamiento no farmacológico es que el paciente adquiera un estilo de vida saludable a largo plazo, eliminando todos los factores de riesgo ambientales posibles. Para alcanzar el objetivo es necesario que el paciente y su familia sean informados sobre los beneficios del tratamiento a largo plazo y los riesgos de no hacerlo. Como en toda enfermedad crónica, la educación juega un papel determinante en el éxito a largo plazo del tratamiento (3).

Cuadro 1. Recomendaciones 2013 AHA/ACC para reducción riesgo cardiovascular

Dieta	
Pacientes con colesterol LDL elevado:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consumir patrones de alimentación que enfatizan el consumo de verduras (raíces y de color verde), frutas frescas, cereales integrales, lácteos bajos en grasa, pollo, pescado, leguminosas, grasas vegetales no tropicales (fuentes de ácidos grasos ω-3) y nueces y limiten el consumo de azúcares, bebidas endulzadas y carnes rojas (consumir magras). <ol style="list-style-type: none"> a. Adaptar el patrón a los requerimientos energéticos, preferencias personales y culturales y a la terapia nutricia para otras condiciones médicas (incluyendo diabetes). b. Los patrones que se recomiendan son DASH, USDA, DIETA AHA. 2. Reducción del aporte energético de grasas saturadas (5-6%) y grasas trans.
Pacientes con hipertensión arterial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consumir patrones de alimentación que enfatizan el consumo de verduras (raíces y de color verde), frutas frescas, cereales integrales, lácteos bajos en grasa, pollo, pescado, leguminosas, grasas vegetales no tropicales (fuentes de ácidos grasos ω-3) y nueces y limiten el consumo de azúcares, bebidas endulzadas y carnes rojas (consumir magras). <ol style="list-style-type: none"> a. Adaptar el patrón a los requerimientos calóricos, preferencias personales y culturales y a la terapia nutricional para otras condiciones médicas (incluyendo diabetes). b. Los patrones que se recomiendan son DASH, USDA, DIETA AHA. 2. Consumo bajo de sodio <ol style="list-style-type: none"> a. <2400 mg/día. b. Una reducción a <1500 mg/día puede resultar en una reducción mayor de la presión arterial. 3. Incluso si no se logran estas metas una reducción de 1000 mg/día disminuye la presión arterial. 3. Combinar el patrón DASH con un consumo bajo en sodio.

Ejercicio

En general recomendar actividad aeróbica para reducir el c-LDL, el no-HDL y la presión arterial: 3 a 4 sesiones por semana 40 minutos por sesión de moderada a vigorosa intensidad.

Modificado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2985-3023.

La modificación del estilo de vida debe basarse en un modelo biopsicofamiliar que involucre tanto al equipo multidisciplinario que brinda la atención, como a las redes de apoyo con las que cuente el paciente con el objetivo de eliminar los factores de riesgo ambientales y alcanzar una adecuada adherencia a largo plazo para así disminuir el riesgo de un evento cardiovascular, las medidas terapéuticas a emplear se describen a continuación (3).

1. Alcanzar un peso saludable: el contenido energético de la dieta y la realización de actividad física es lo más importante para mantenerlo a largo plazo. La pérdida de peso resulta en disminución de la concentración de colesterol total, triglicéridos y apoproteína B.
2. Modificación de la alimentación: aumentar del consumo de fibra soluble, disminuir el consumo de hidratos de carbono simples, sustituir los ácidos grasos trans y grasas saturadas por ácidos grasos poli y monoinsaturados y disminuir el consumo de colesterol.
3. Aumentar la actividad física aeróbica de baja-moderada intensidad (caminar, correr, nadar, andar en bicicleta) de 20 a 30 minutos al menos tres veces a la semana, en días no consecutivos.
4. Reducir el consumo de alcohol: su efecto deletéreo es proporcional a la cantidad de alcohol ingerida. La cantidad máxima permisible es una ración al día equivalente a 350 ml de vino o cerveza o 30 ml de una bebida destilada. Su consumo está prohibido en casos con triglicéridos séricos por arriba de 1000 mg/dl por el riesgo de precipitar una pancreatitis aguda.
5. Suprimir el consumo de tabaco: la participación de un especialista en tabaquismo y el empleo adecuado de medicamentos como los parches de nicotina facilita el éxito del tratamiento.

Se debe tomar en cuenta que se tienen múltiples factores en contra para lograr una adherencia sostenida al tratamiento. El costo, las modificaciones necesarias al estilo de vida, la ausencia de beneficios palpables a corto plazo y el carácter asintomático de las enfermedades crónico-degenerativas explican el bajo porcentaje de adherencia al tratamiento a dos años. El paciente debe conocer las metas del tratamiento y los resultados obtenidos en cada visita.

El componente más importante en el cambio de estilo de vida para la reducción de la presión arterial es la disminución de peso. En un metaanálisis de estudios con 6 meses de seguimiento sobre el efecto de la dieta en la reducción de la presión sanguínea se encontró una disminución neta de la presión sistólica de 5.2 mmHg, y que en pacientes obesos e hipertensos por cada kilogramo de reducción de peso disminuyó 2.4 mmHg la presión sistólica y 1.5 mmHg la presión diastólica. Las personas obesas tienden a aumentar su volumen sanguíneo y, por tanto, su gasto cardiaco,

y al tener mayor actividad del sistema nervioso simpático y resistencia a la insulina aumenta la presión arterial. Además la pérdida de peso mejora la eficacia de los medicamentos antihipertensivos (4).

Para lograr una disminución adecuada de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad se recomienda una dieta que logre reducir el aporte energético como parte de una intervención para cambiar el estilo de vida. Cualquiera de los siguientes métodos puede utilizarse (1):

- Prescribir un aporte energético de entre 1200 a 1500 kcal/día en las mujeres y 1500 a 1800 kcal en los hombres, ajustándolas de acuerdo al peso del paciente.
- Prescribir un déficit de 500 a 700 kcal/día del consumo energético actual.
- Prescribir cualquiera de las dietas basadas en evidencia que restringen ciertos alimentos con alto contenido de hidratos de carbono, bajo contenido de fibra o bien con altos contenido de grasa o sodio con el objetivo de provocar un déficit de energía a través de la reducción de alimentos.

El Panel de Expertos en Obesidad de Estados Unidos 2013 ha propuesto a los Programas Intensivos de Cambio de Estilo de Vida para el manejo pacientes con sobrepeso y obesidad como la mejor opción (2). Estos programas consisten en visitas grupales o individuales semanales (aproximadamente 14 sesiones en 6 meses) donde se proporcionan al paciente estrategias conductuales para mejorar la adherencia a la prescripción dietética y de actividad física. El estudio del Programa de Prevención de Diabetes y el estudio Acciones para la Salud en Diabetes (entre otros) han demostrado en que es posible lograr un adecuado control de peso por medio de un programa multidisciplinario que permite disminuir en promedio 7 kg y mantener el 80% de esta pérdida hasta 2.8 años después y que esta maniobra, a su vez, se traduce en una disminución en la incidencia de diabetes del 58% y de otros factores de riesgo cardiovascular (5, 6).

DIETA DASH

Diversas investigaciones han demostrado que la alimentación afecta a desarrollo de hipertensión y diabetes. Después de diversos estudios realizados por el (National Heart, Lung, and Blood Institute) se propuso un plan de alimentación que ayuda a reducir la presión arterial, controlar o reducir el peso, controlar la diabetes y prevenir las enfermedades cardiovasculares que denominado DASH, por sus siglas en inglés (Dietary Approaches To Stop Hypertension) (7). Sus características se mencionan en la tabla 1 y las porciones por día sugeridas se describen en la tabla 2.

La dieta DASH contempla la inclusión frecuente de frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, granos enteros, pollo, pescado y nueces, y pequeñas cantidades de carnes rojas, dulces y bebidas que contienen azúcar: Una dieta reducida en

grasa total y saturada y colesterol disminuye la presión arterial sustancialmente en personas con hipertensión (8). La dieta DASH sí aporta potasio, magnesio y calcio, además de una alta cantidad de fibra dietética y de proteínas (9).

En el estudio “Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health (Omniheart diet)” se prescribieron dos variaciones de la dieta DASH:

- Reemplazando el 10% del valor energético de la dieta proporcionado por los hidratos de carbono (55%) por proteínas.
- Reemplazando 10% del valor energético de la dieta proporcionado por los hidratos de carbono por lípidos (8% del valor energético por ácidos grasos monoinsaturados y 2% por ácidos grasos poliinsaturados).

Se encontró que en adultos con c- LDL basal de 130 mg/dl, c-HDL de 50 mg/dl y triglicéridos de 100 mg/dl la sustitución parcial de los hidratos de carbono por *proteínas* redujo 3 mg/d el LDL, 1 mg/dl el c-HDL 1 mg/dL y 16 mg/dl los triglicéridos al comparar esta dieta con la dieta DASH tradicional; en cambio, la sustitución parcial de los hidratos de carbono por *lípidos* redujo 3 mg/dL el c-LDL, aumentó 1 mg/dl el c-HDL y disminuyeron 10 mg/dl los triglicéridos (1).

Tabla 1. Características de la dieta DASH en 2000 kcal

Nutrientos	Cantidad diaria
Grasa total	27 % (64 g)
Grasa <i>saturada</i>	6% (13 g)
<i>monoinsaturada</i>	13%
<i>poliinsaturada</i>	8%
Hidratos de carbono	50-55 %
Proteína	18 %
Colesterol	150 mg/día
Fibra	34 g/día
Potasio	4,715 mg/día
Magnesio	450 mg/día
Calcio	1,370 mg/día
Sodio	2,300 mg/día

Modificado de National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 06-5834. August 2015.

Tabla 2. Porciones por día de acuerdo al tipo de alimentos dieta DASH

Grupo de alimentos	Porciones por día		Tamaño de la porción	Ejemplos
	1600kcal	2000 kcal		
Cereales integrales	6	6 a 8	1 rebanada de pan ½ taza de arroz cocido, pasta o cereal, tortilla, palomitas.	Pan integral, pasta integral, pan pita, avena, arroz integral.
Verduras	4	4 a 5	1 taza de vegetales frescos ½ taza verduras cocidas	Brócoli, chayote, zanahorias, col, chícharos, habas verdes, papas, espinacas, jitomate.
Frutas	6	6 a 8	1 pieza mediana 1/4 fruta seca ½ taza fruta ½ taza de jugo	Manzana, toronja, duraznos, plátano, uvas, naranjas, mango, melón, piña, pasitas, fresas, mandarina.
Alimentos lácteos bajo contenido en grasa	2 a 3	2 a 3	1 taza 45 g de queso	Leche descremada, mantequilla baja en grasa, queso baja en grasa, yogurt libre o bajo en grasa regular o congelado
Aves, pescado, carnes	3 a 6	6 o menos	30 gramos 1 huevo cocido	Carne magra, pollo y pescado sin piel.
Frutos secos, semillas y leguminosas	3 por semana	4 a 5	1/3 taza o 45 g nueces ½ taza leguminosas	Almendra, nueces, cacahuates, avellana, semillas de girasol, frijoles, lentejas, garbanzos.
Grasas y aceites	2	2 a 3	1 cucharadita	Aceites vegetales, mayonesa baja en grasa, aderezo light.
Dulces y azúcar añadida	0	5 o menos por semana	1 cda. azúcar o mermelada ½ taza nieve o gelatina 1 taza limonada	Gelatina elaborada con fruta, mermelada, nieve, caramelos.

Modificado de National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 06-5834. August 2015.

Se evaluó el efecto de la dieta DASH en conjunto con la reducción de sodio sobre la presión arterial en 412 sujetos que fueron asignados aleatoriamente a la dieta típica de los Estados Unidos o bien a la dieta DASH en forma cruzada para que consumieran una dieta con alto (3.5 g/día), intermedio (2.3 g/día) y bajo (1.2 g/día) aporte de sodio (también, en orden aleatorio) por 30 días consecutivos. Todos los alimentos de estas dietas fueron proporcionados a los pacientes. La dieta DASH se asoció con una reducción progresiva estadísticamente significativa de la presión sistólica conforme el aporte de sodio se redujo, en comparación con la dieta control. Particularmente, al comparar la dieta control con la dieta DASH del menor aporte de sodio se observó una reducción de la presión arterial sistólica de 7.1 mmHg en participantes sin hipertensión y de 11.5 mmHg en pacientes con hipertensión, mismas que correlacionaron con las concentraciones promedio de sodio urinario. Además se encontró un mayor porcentaje de personas con cifras tensionales sistólicas >170 mm Hg o diastólicas > 105 mm Hg en el grupo control (36 sujetos, 17.6 %) que en los sujetos asignados a la dieta DASH (7 personas, 3.4%). Los efectos de la reducción del sodio se observaron tanto en hipertensos como en no hipertensos, sujetos de raza negra y otras razas y tanto en hombre como en mujeres y el peso de los participantes permaneció constante (10, 11).

Existe evidencia limitada sobre la seguridad y eficacia de la dieta DASH en poblaciones de pacientes con condiciones especiales que fueron excluidos del estudio. Por lo que se debe tener precaución antes de prescribir una dieta con un patrón similar al de la dieta DASH en pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica o en aquellos que tiene la prescripción del consumo de antagonistas del sistema-renina-angiotensina-aldosterona, sin embargo, esto no quiere decir que existe contraindicación estricta. (12) Así, en estos pacientes puede ser necesario realizar modificaciones dietéticas especiales para facilitar su uso.

La decisión de prescribir al paciente con enfermedad hepática crónica de adoptar la dieta DASH debe basarse en si el paciente se encuentra compensado o descompensado. Los pacientes compensados típicamente pueden seguir una dieta balanceada sin restricción excepto si existen comorbilidades, además de suplementación en caso necesario. (12, 13) A pesar de que la dieta DASH no se ha probado directamente en estos pacientes, puede ser una estrategia segura y apropiada para la reducción de la presión arterial. Las recomendaciones actuales para la terapia nutricional en pacientes con enfermedad hepática incluyen alimentos bien cocinados distribuidos en 5 a 7 comidas pequeñas y frecuentes (para evitar náuseas y saciedad temprana), un consumo de energía diaria de 35-40 kcal/kg y 1.2-1.5 g/kg/día de proteína. (12, 13) Por lo mencionado anteriormente, la dieta DASH podría adoptarse en pacientes con enfermedad hepática compensada. Es razonable que se inicie sola o simultáneamente con otras terapias antihipertensivas. Por el contrario, la dieta DASH no debe

iniciarse en pacientes hipertensos con enfermedad hepática avanzada o descompensada. Su uso junto con medicamentos que elevan el potasio, así como el riesgo de insuficiencia renal aguda o crónica puede provocar complicaciones que eliminarían el beneficio del control de la presión arterial. Es necesario más investigación para proveer evidencia que guíe el manejo de estos pacientes. (12)

REFERENCIAS

1. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960–84.
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
3. Aguilar-Salinas CA, Gómez Pérez FJ, Lerman Garber I, et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12(1):7-41.
4. Task Force Members, Mancia G, Fagard Krzysztof R, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013;34(28):2159–2219.
5. Armenta-Guirado BI, Díaz RG, Valencia MEF, Quizán T. Manejo de la obesidad en el primer nivel de atención con un programa intensivo de cambio de estilo de vida. *Nutrición Hospitalaria* 2015;32(4):1526-1534.
6. Venditti EM. Behavioral lifestyle interventions for the primary prevention of type 2 diabetes and translation to Hispanic/Latino communities in the United States and Mexico. *Nutrition Reviews* 2016;75(S1):85-93.
7. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 06-5834. August 2015.
8. Sacks FM. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *New Engl J Med* 2001;344(1):3–10.
9. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–24.

10. Sacks FM. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *New Engl J Med* 2001;344(1):3–10.
11. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–24.
12. Tyson CC, Nwankwo C, Lin P-H, Svetkey LP. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Eating Pattern in Special Populations. *Current hypertension reports*. 2012;14(5):388-396.
13. Silva M, Gomes S, Peixoto A, et al. Nutrition in Chronic Liver Disease. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2015;22(6):268-276.

DIETA MEDITERRÁNEA Y DIETA TLC

Lic. Nut. Aquiles Rubio Blancas¹, Lic. Nut. Georgina Medina Reynoso²

¹Investigador voluntario

Dirección de Nutrición

²Investigadora voluntaria

Departamento de Neurología y Psiquiatría

^{1,2}Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

DIETA MEDITERRÁNEA

La alimentación es fundamental en la prevención de enfermedades crónicas (1). La dieta mediterránea ha sido descrita como uno de los modelos dietéticos más saludables debido a la selección de alimentos que incluye, ya que tanto sus nutrientes (ácidos grasos poliinsaturados) como sus vitaminas (A, E) y fitofármacos (ej: licopenos y otros muchos antioxidantes) que la componen, en conjunto con el vino tinto (resveratrol) son benéficos para la salud (2). La dieta, además, es variada (3). Desde el 2013 la Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura (UNESCO) la nombró Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad (4).

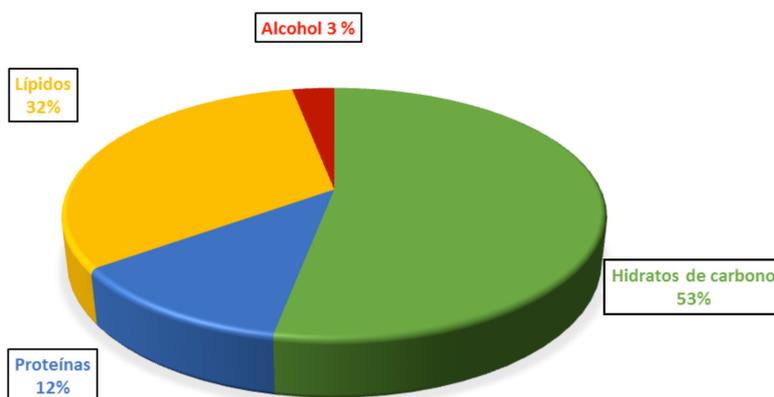
El término “Dieta mediterránea” surge a partir del Estudio de los Siete Países iniciado en 1950 y publicado por Keys en 1970, quien llevó a cabo un análisis comparativo de los patrones alimentarios de Estados Unidos de América, Japón, Finlandia, Holanda, Italia, Grecia y la antigua Yugoslavia (que en la actualidad comprende los territorios de: Bosnia, Croacia, Eslovenia, República de Macedonia, Montenegro, Serbia y Kosovo) (5). En el caso de los países mediterráneos (específicamente Grecia) se confirmó una menor prevalencia de mortalidad asociada a enfermedad coronaria debido a una menor concentración de colesterol en sangre y menor prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas. Debido a las características de la alimentación de los habitantes de la costa del Mar Mediterráneo, Keys nombro a este patrón dietético “dieta mediterránea” (5–7).

Los países y regiones que se consideran tener un patrón de alimentación de tipo mediterráneo son España, Francia, Grecia e Italia así como el norte de África y Medio Oriente (7). Por esta razón, existen dificultades al momento de identificar la composición específica de la dieta mediterránea, aunque de manera general se caracteriza por un consumo de abundantes frutas, verduras, leguminosas, cereales integrales y frutos secos, que son fuentes de fibra y antioxidantes; un consumo bajo de grasas saturadas provenientes de carnes rojas, un consumo moderado de leche y productos

lácteos como el yogurt, así como un alto consumo de grasas monoinsaturadas que se encuentran en el aceite de oliva, una adecuada ingestión de pescados y mariscos, un consumo moderado de vino tinto y finalmente un abundante consumo de agua (7,8).

En la Encuesta Nacional de Nutrición y Alimentación del Instituto Nacional de Estadística de España en 1964 se realizó una aproximación del aporte energético y la distribución de macronutrientes de la dieta mediterránea y se identificó que las proteínas aportaban un 12% del valor energético total, los lípidos un 32% con una proporción de ácidos grasos monoinsaturados del 50% de su total, los hidratos de carbono un 53% de la energía, principalmente provenientes de alimentos integrales; y finalmente el alcohol un 3% (Figura 1) (9,10).

Figura 1. Distribución del valor energético de la dieta mediterránea en España 1964



Modificado de Ortega RM, Lopez Sobaler AM, Aranceta J, Serra ML. Are there any nutritional deficiencies in the Mediterranean Diet? ArchLatinoamNutr. 2004;54(2):87-91 y Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Heal Nutr. 2011;14(12A):2274-84.

España desarrolló una guía alimentaria para identificar por medio de un instrumento gráfico en forma de pirámide los componentes de la dieta mediterránea y su cantidad sugerida, además de incluir recomendaciones de actividad física (Tabla 1) (7,11).

Tabla 1. Distribución de alimentos del modelo típico de la dieta Mediterránea

Alimento	Frecuencia de consumo
Verduras	En cada comida más de 2 porciones
Frutas	En cada comida 1-2 porciones
Cereales (de preferencia integrales)	En cada comida 1-2 porciones
Aceite de oliva	Diaria 3-6 cucharadas
Frutos secos	Diaria 1-2 porciones
Especias y condimentos	Diaria 1-2 porciones
Lácteos bajos en grasa	Diaria 1-2 porciones
Aves	Semanal 2 porciones
Pescados y mariscos	Semanal más de 2 porciones
Huevo	Semanal 2 porciones
Leguminosas	Semanal más de 2 porciones
Papa	Semanal menos de 3 porciones
Carnes rojas	Semanal menos de 2 porciones
Carnes procesadas	Semanal menos de 1 porciones
Azúcares	Semanal menos de 2 porciones
Vino	Consumo con moderación (1 copa para mujeres y 2 copas para los hombres)

Y además:

- Actividad física y convivencia en familia diaria
- Preferir alimentos locales, de temporada y tradicionales

Modificado de Urquiaga I, Echeverría G, Dussallant C, Rigotti A. Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea. *Rev Med Chil.* 2017;145(1):85-95 y Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Heal Nutr.* 2011;14(12A):2274-84.

Como consecuencia de la ingestión de abundantes frutas y verduras, la dieta mediterránea tiene un adecuado aporte de antioxidantes como vitaminas C, E y A, así como de polifenoles, fitoestrógenos, taninos, ácidos fenólicos y carotenos (7). Estas sustancias ayudan a prevenir el daño oxidativo de los radicales libres en las células. De esta forma, la dieta mediterránea favorece la longevidad y la disminución en la incidencia de enfermedades crónicas (7,12).

Existen distintas herramientas para la medición de la adherencia a la dieta mediterránea. Una de las más conocidas es el Mediterranean Diet Score, un formato aplicable que evalúa este aspecto asignando de 0 a 55 puntos; el resultado es reflejo del consumo de alimentos de la dieta mediterránea (13). Otro ejemplo es la herramienta conocida como KidMEd Test, diseñada para cuantificar la adherencia a la dieta mediterránea en poblaciones pediátricas. Está conformada por 16 preguntas dicotómicas y se otorga entre 0 a 12 que se interpretan de la siguiente manera (14):

- 0 a 3, bajo grado de adherencia.
- 4 a 7, mediano grado de adherencia.
- 8 a 12, alto grado de adherencia.

Enfermedades cardiovasculares

Los estudios realizados con relación a este patrón alimentario han demostrado que la dieta mediterránea es un factor protector frente a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial y cardiopatía isquémica (15), así como una buena alternativa de tratamiento de enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, DM2, cáncer enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, entre otras (16). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 las principales causas de muerte a nivel mundial fueron la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. Estas se han mantenido como la primera causa de muerte en los últimos 15 años (17) y se pueden prevenir mediante la promoción de modificaciones dietéticas en la atención primaria de la salud (18).

En España se desarrolló el estudio "Prevención con dieta mediterránea" (PREDI-MED) que consistió en un ensayo clínico nutricional multicéntrico aleatorizado que incluyó 7,447 participantes de ambos géneros con una edad de entre 55 a 80 años, a quienes se les dio un seguimiento por 4.8 años. El objetivo del estudio consistió en verificar la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se separó a los participantes en tres grupos: al primer grupo se le otorgó orientación alimentaria sobre dieta mediterránea y una suplementación con aceite de oliva, al segundo grupo se le brindó también orientación alimentaria sobre la dieta mediterránea y una suplementación con frutos secos y al tercer grupo se le aconsejó simplemente llevar una dieta baja en grasa. A ninguno de los tres grupos se le restringió el aporte energético (19,20). Se concluyó que la dieta mediterránea

protege al hombre de enfermedades cardiovasculares como infarto al miocardio y accidente cerebrovascular y menor inflamación endotelial por su efecto antioxidante gracias a su interacción epigenética (15,20).

Sobrepeso y obesidad

En la actualidad el sobrepeso y la obesidad son los principales problemas de salud del mundo. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT) publicó que la prevalencia de ambas es de 72.5% (21), lo que a su vez predispone al desarrollo de comorbilidades que la acompañan: resistencia a la insulina, DM2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, aumento de concentración de marcadores inflamatorios, así como algunos tipos de cáncer (22,23).

Un aspecto fundamental del tratamiento de la obesidad es la orientación alimentaria individualizada, que siempre debe considerar los aspectos socioeconómicos y geográficos de cada paciente (24). Se ha propuesto la dieta mediterránea como un patrón dietético que promueve la pérdida de masa grasa. En diversos estudios han encontrado evidencia que la adherencia a la dieta mediterránea reduce hasta un 29% la probabilidad de padecer obesidad en hombres (25), y favorece la disminución de la adiposidad central (16) por lo que este patrón dietético es eficaz en el control y la reducción de tejido adiposo.

Diabetes mellitus tipo 2

México es uno de los diez países con mayor incidencia de DM2 (26). En la ENSANUT 2016 se informa que 9.4% de los adultos refirieron tener un diagnóstico previo de diabetes (21). Se estima que para el año 2030 la prevalencia de esta enfermedad sea del 18%, lo que se puede atribuir a la obesidad en conjunto con estilos de vida nocivos.

En una revisión sistemática se comprobó que la adherencia a la dieta mediterránea disminuía el riesgo de desarrollar DM2 a través de un mayor control de la hemoglobina glucosilada en pacientes con esta enfermedad (27). Se considera que este tipo de dieta es una buena opción para la prevención y tratamiento de la DM2 por su adecuada proporción de hidratos de carbono, bajo contenido de azúcares refinadas, alto contenido de fibra dietética, contenido moderado de grasa pero suficiente de grasas monoinsaturadas (27).

Cáncer de aparato digestivo

La diabetes mellitus ha sido ampliamente estudiada con relación al cáncer de aparato digestivo. Existen cerca de 1,500 investigaciones sobre el tema, entre las que

destacan múltiples evidencias del papel favorable de la dieta mediterránea en su prevención (28).

Actualmente el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en México. En 2015 fue la tercera causa de muerte con el 12.9% de todos los casos (29).

Los factores de la dieta están fuertemente asociados con el desarrollo de cáncer gastrointestinal (30). Dos estudios de casos y controles realizados entre los años 1985 y 2007 en los que se incluyeron 999 casos de cáncer gástrico confirmados histológicamente y 2,628 controles concluyeron que la adherencia a la dieta mediterránea reduce el riesgo de cáncer gástrico (31).

En un estudio de casos y controles llevado a cabo en Irán se evaluó el papel de la dieta mediterránea en la prevención de cáncer de células escamosas del esófago y se concluyó que ésta redujo hasta un 31% el riesgo de desarrollarlo. Por lo contrario, se encontró una asociación positiva entre el consumo de alimentos salados, ácidos y picantes con el aumento en el riesgo para este tipo de cáncer en un 7.23%, seguido del consumo de alimentos fritos o a la parrilla con un aumento de riesgo del 3.79%, y por último el consumo de alimentos/platillos o bebidas muy calientes con un incremento del 3.68% (32).

Con respecto al cáncer pancreático, se ha informado una asociación positiva entre la dieta mediterránea y la disminución del riesgo de desarrollarlo (33). En algunos estudios se ha encontrado que si se tiene una buena adherencia a la dieta mediterránea se puede reducir hasta un 10% los casos de cáncer de páncreas (34). A pesar de que la evidencia no es concluyente y hay literatura discrepante, la mayoría de las publicaciones refleja beneficios en la prevención del cáncer en páncreas cuando se sigue una dieta mediterránea, lo que podría atribuirse al bajo consumo de carnes rojas y la limitación de lípidos de origen animal (33).

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común a nivel mundial (35). En Reino Unido se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 32,154 mujeres a quienes se les dio un seguimiento de 17.4 años y se aplicó un cuestionario de frecuencia de alimentos. Se identificaron 465 casos de cáncer colorrectal y se observó que a mayor consumo de alimentos que tradicionalmente se incluyen en la dieta mediterránea menor incidencia de cáncer colorrectal (35). Además, un metaanálisis también demostró una reducción de hasta un 14% en el riesgo de padecer cáncer colorrectal si se sigue una dieta mediterránea (36).

El principal componente relacionado con la prevención del cáncer colorrectal es un mayor consumo de fibra dietética, ya que aumenta el volumen de las heces y disminuye el tiempo de tránsito por lo que minimiza el tiempo que las células epiteliales colónicas están expuestas a agentes carcinógenos. Adicionalmente, la microbiota

intestinal fermenta la fibra produciendo ácidos grasos de cadena corta que promueven la diferenciación celular y la apoptosis de los colonocitos (36).

Hígado graso no alcohólico (HGNA)

Se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos en pacientes que no consumen alcohol en forma excesiva y en quienes se excluyen otras enfermedades hepáticas (37).

Algunos factores etiológicos del HGNA se relacionan con las alteraciones metabólicas propias del síndrome metabólico (SM): obesidad, DM2 y dislipidemia, patologías en las que la prevalencia de HGNA aumenta considerablemente (38).

La evidencia epidemiológica sugiere una estrecha relación entre el estilo de vida poco saludable (principalmente relacionado con la dieta y la inactividad física) y el desarrollo de HGNA, por lo tanto se debe considerar la alimentación y la actividad física regular como las piedras angulares del tratamiento (38).

Se han propuesto varios modelos dietéticos para reducir la gravedad y prevenir el HGNA. Entre estos, la dieta mediterránea se considera uno de los más adecuados ya que se asocia a una menor incidencia de enfermedades crónicas como enfermedad cardiovascular, obesidad, cáncer y mortalidad general (39).

Las recomendaciones generales para la dieta deben individualizarse a fin de lograr una pérdida de peso si se requiere, ya que se ha comprobado que esta medida mejora la resistencia a la insulina y reduce la concentración de transaminasas hepáticas. Consiste en una pérdida progresiva mediante una dieta equilibrada con el objetivo de perder un 10% del peso corporal en los primeros 6 meses a un ritmo de 0.5-1 kg por semana por medio de un déficit de energía de 500-1000 kcal/día en función del índice de masa corporal (IMC) del paciente (37).

Una pérdida de peso abrupta mediante una dieta muy restrictiva suele ser contraproducente, ya que se produce una movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo al hígado y priva al organismo de proteínas y otros nutrientes importantes provocando un aumento de la esteatosis y empeoramiento de las lesiones hepáticas (37). Por lo tanto, se sugiere tener como estrategia de tratamiento una dieta de tipo mediterránea con un aporte energético suficiente (39).

Meteorismo

Se refiere a las molestias relacionadas con la presencia de gas en el intestino. Es un cuadro clínico asociado a un exceso de gas en el colon, y al aumento de la sensibilidad de las paredes de este a la distensión. No existen datos concretos sobre su

frecuencia, pero se sabe que es una afección muy común en la población general que puede resultar muy molesta (40).

Los gases del tracto gastrointestinal provienen de ingestión de aire, difusión desde la circulación, acción o interacción de las secreciones digestivas y fermentación intestinal. Sin embargo, la mayor parte proviene de la fermentación de algunos alimentos por acción de la microbiota intestinal (40,41).

Una dieta baja en residuos fermentables reduce la percepción subjetiva de síntomas digestivos funcionales. Varios mecanismos pueden estar involucrados en el desarrollo de síntomas relacionados con el gas. La dieta influye en el volumen de gas producido por la fermentación colónica, el volumen evacuado, el número de evacuaciones y la flatulencia (42). La exclusión de la dieta de alimentos que producen gases forma parte del tratamiento del meteorismo, así como el control de comportamientos de la vida diaria asociados a la misma como beber usando popote, mascar chicle, hablar mucho durante la ingestión de alimentos y consumir bebidas carbonatadas. Entre los alimentos que más gas producen se incluyen la leche (en pacientes con intolerancia a la lactosa), las leguminosas (frijoles, lentejas, habas, alubias, garbanzos), las crucíferas (col, coliflor, brócoli, coles de Bruselas), sandía, melón, pepinos, calabacitas; granos de trigo, maíz y avena, y la cerveza (42). La dieta mediterránea puede ser una adecuada opción para el manejo de meteorismo siempre y cuando se controle la ingestión de algunos alimentos. Es recomendable restringir el consumo de lácteos, aunque se pueden consumir sin problemas la leche deslactosada, el yogur, el queso con contenido medio de grasa y la mantequilla; se debe, sin embargo, moderar el aporte de grasa y de la dieta (40).

El tratamiento farmacológico del meteorismo consiste en la administración de tensoactivos como la dimeticona y simeticona, carbón activado, aunque su beneficio a largo plazo es limitado (42).

Microbiota intestinal

La investigación sobre esta temática ha aumentado en los últimos años. La microbiota es un ecosistema conformado por miles de microorganismos en una relación simbiótica con el hospedero (43). Algunos autores la consideran un órgano y que cumple con varias funciones metabólicas, nutricionales y de inmunidad (44). La microbiota intestinal participa en la regulación de la homeostasis corporal a través de diversos procesos fisiológicos, entre ellos destacan su acción moduladora en el proceso digestivo, la función sobre la permeabilidad y la barrera en la mucosa intestinal como mecanismo de defensa contra la colonización patógena y la translocación bacteriana (43).

La relación entre el genoma humano con el de la microbiota (microbioma) da lugar a un complejo ecosistema genético conocido como un “superorganismo” (45). La secuenciación del ADN bacteriano en las heces fecales posibilita el estudio del microbioma, y ha identificado una relación entre el microbioma y el desarrollo o prevención de patologías como el síndrome de intestino irritable(43).

Un estudio transversal incluyó a 120 adultos sanos de ambos géneros a quienes se les dio un seguimiento de cuatro años. Se evaluaron medidas antropométricas, actividad física, estilo de vida y adherencia a la dieta mediterránea por medio de la escala de adherencia MedDietScore. Se estudió la composición de la microbiota intestinal a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de las muestras fecales de los participantes. Se comprobó que las personas que tenían una mejor adherencia a la dieta mediterránea tenían menores recuentos de *E. coli* y mayores de *Bifidobacteriae*, y que además, tenían un patrón defecatorio más adecuado y una mejor función gastrointestinal en comparación con las personas con una baja adherencia a la dieta mediterránea(46).

La dieta mediterránea también beneficia la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn, ya que normaliza su microbiota (aumenta la proporción de *Bacteroidetes* y *Clostridium* y disminuye la de *Proteobacteria* y *Bacillaceae bacterial phyla*) y, consecuentemente, reduce los marcadores de inflamación (47,48). Estos efectos se atribuyen a las características de la dieta mediterránea, especialmente por aporte de fibra dietética y antioxidantes en vino tinto, frutas, verduras y chocolate; y por la inclusión de fuentes de ácidos grasos mono y poliinsaturados provenientes del aceite de oliva, nueces y pescados. El consumo de vino tinto aumenta el recuento total de *Enterococcus*, *Bacteroidetes* y *Prevotella* y disminuye la concentración de *Clostridium* (49).

La dieta mediterránea ha mostrado, con amplia solvencia científica en estudios de asociación o intervención, generar numerosos beneficios en la prevención y tratamiento de diferentes tipos de condiciones de riesgo y/o patologías crónicas (50). Muchos pacientes tienen dificultades en motivarse a cambiar su estilo de vida poco saludable, aun cuando la mayoría de ellos sean conscientes de la importancia de una dieta saludable y la actividad física habitual (39). Por estas razones, y para aumentar el éxito de la conducta para lograr cambios en el estilo de vida hacia una dieta saludable y actividad física habitual, se recomienda cambiar del enfoque prescriptivo tradicional a una intervención individualizada, multidisciplinaria y basada en el empoderamiento en la que se intente respetar las preferencias de los pacientes (39).

Adaptación de la dieta mediterránea a México

En las últimas décadas, los hábitos alimentarios de la mayoría de países han resultado en un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (51).

De acuerdo con la información antes mencionada, es conveniente implementar la dieta mediterránea para la prevención y tratamiento de diferentes enfermedades. Por cuestiones culturales, la adopción de alimentos poco comunes en la dieta mexicana resulta difícil, por lo que se ha desarrollado una adaptación de la dieta mediterránea a los usos y costumbres del país: la dieta mediterránea mexicanizada (52-54) (Tabla 2).

La dieta mediterránea mexicanizada considera la inclusión de carnes blancas (en su mayoría pescado), importante fuente de grasas poliinsaturada, aguacate, frutos secos y sopa de diversas verduras (52); y la adaptación de las técnicas culinarias de esa área geográfica: el salteo de verduras, el asado y preparación a la plancha de pescados y verduras, etc.. Afortunadamente, nuestro país posee, por su diversidad de ecosistemas, una producción agrícola y acuícola local muy abundante en productos similares a los de la dieta mediterránea, lo que permite considerar los elementos de la dieta mediterránea para el desarrollo de políticas de salud pública efectivas para disminuir la morbimortalidad de la población mexicana (50).

DIETA TLC "CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA"

Esta dieta tuvo sus orígenes en 1985, cuando el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI por sus siglas en inglés) desarrolló unas guías para reducir la incidencia de enfermedades coronarias, iniciando con las dietas bajas en lípidos: *Step I* publicada en 1988 y *Step II* publicada en 1993 (55). En el Tercer Informe Nacional de Educación sobre el Colesterol en 2001, el Panel del Tratamiento para Adultos del programa *Adult Treatment Panel III* (ATP III), cambia los términos *Step I* y *Step II* por el de "Terapia de cambios de estilos de vida" o TLC (por sus siglas en inglés, Therapeutic lifestyle change) (56).

La dieta TLC se basa en la siguiente proporción de macronutrientes de: lípidos 25 al 35% con menos de 7% de lípidos saturados, más del 10% de lípidos poliinsaturados y más 20% de lípidos monoinsaturados; hidratos de carbono del 50 al 60% y proteínas de aproximadamente 15% del valor energético total (55). Además se recomienda una ingestión de colesterol menor a 200 mg/día (57), incluir entre 10 y 25 g fibra soluble y por lo menos 2 g esteroides y estanoles/día, mismos que se encuentran principalmente en alimentos de origen vegetal (55). Además del plan de alimentación, la dieta TLC promueve la actividad física diaria de 30 a 60 minutos al día.

Estudios recientes han comprobado la efectividad de la dieta TLC como método de tratamiento en pacientes con HGNA con concentraciones de colesterol de baja densidad (c-LDL) <160 y factores de enfermedad coronaria (58,59).

Con relación a las modificaciones en el estilo de vida, en 2009 el Colegio Estadounidense de Medicina del Deporte encontró que el ejercicio de intensidad moderada de entre 150 y 250 minutos por semana era efectivo para disminuir la concentración

de lípidos hepática en pacientes con HGNA (60). En un estudio prospectivo con seguimiento a un año se comprobó por medio de una biopsia de tejido hepático el beneficio de la actividad física en conjunto con una alimentación saludable y la pérdida de peso con una mejoría histológica significativa en pacientes con HGNA (61).

Tabla 2. Adaptación de la dieta mediterránea con alimentos mexicanos

Alimentos utilizados en la dieta Mediterránea	Alimentos utilizados para la adecuación de la dieta Mediterránea con alimentos mexicanos
Pescados y mariscos	
Almeja, atún, bogavante, merluza, bacalao, camarón, calamar, mejillón, ostra, salmón, lenguado, sardina y trucha.	Mojarra, carpa, trucha, atún, huachinango, sierra, robalo, salmón, camarones, sardina.
Verduras	
Alcachofa, tomate, esparrago, pimientos, berenjena, espinacas, brócoli, lechuga, remolacha, pepino, champiñones, col rizada y zanahoria.	Nopales, chilacayote, chayote, acelgas, berros, calabacita, cebolla, hongos, cilantro, ejotes, espinaca, jícama, jitomate, lechuga, pimientos, quelites, y rábano.
Frutas	
Uva, sandía, fresa, naranja, kiwi, manzana, plátano, piña, pera, dátiles, higos, mandarina y melocotón.	Zapote, guayaba, durazno, mandarina, manzana, naranja, plátano, zarzamora, fresa, granada, mango, melón, sandía, mamey, papaya, tuna y tejocote.
Aceites y oleaginosas	
Aceite de olivo, avellana, nueces, almendras, nuez, mostaza y aceitunas.	Aguacate, almendra, ajonjolí, aceite de maíz y girasol, pepitas, pistaches, nueces, cacahuates y aceitunas.
Cereales, tubérculos y leguminosas	
Arroz, pan integral, avena, cebada, cucús, melindros, biscotes, pasta, patatas, judías, garbanzo, alubias, guisantes, lentejas, batatas y nabos.	Mojarra, carpa, trucha, atún, huachinango, sierra, robalo, salmón, camarones, sardina.
Alimentos de origen animal	
Pato, gallina, pavo, embutidos, conejo, huevo, lácteos bajos en grasa.	Res, pollo, huevo, guajolote, puerco, lácteos y derivados bajos en grasa.

Modificado de Díaz Yubero I. La evolución de la alimentación y la gastronomía en España. La cocina en su tinta. 2010;121-54 y McClung de Tapia E, Martínez Yrizar D, Ibarra Morales E, Adriano Morán CC. Los orígenes prehispánicos de una tradición alimentaria en la cuenca de México. An Antropol. 2014;48(1):97-121.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. 2003.
2. Montaña Miguélez J de la, Cobas N, Rodríguez M, Míguez Bernárdez M, Castro Sobrino L. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el índice de masa corporal en universitarios de Galicia. *Nutr clínica y dietética Hosp* ISSN 0211-6057. 2012;32(3):72–80.
3. Durá Travé T, Castroviejo Gandarias A. Adherencia a la dieta mediterránea en la población universitaria. *Nutr Hosp*. 2011;26(3):602–8.
4. Escaffi F. MJ, Miranda C. M, Alonso K. R, Cuevas M. A. Dieta Mediterránea Y Vitamina D Como Potenciales Factores Preventivos Del Deterioro Cognitivo. *REV MED CLIN CONDES*. 2016;27(3):392–400.
5. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41(4):1–211.
6. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TYN, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Med*. 2014;12(1):1–16.
7. Urquiaga I, Echeverría G, Dussailant C, Rigotti A. Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea. *Rev Med Chil*. 2017;145(1):85–95.
8. Serra-Majem L, Trichopoulou A, de la Cruz JN, Cervera P, Álvarez AG, La Vecchia C, et al. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr*. 2004;7(7):927–9.
9. Ortega RM, Lopez Sobaler AM, Aranceta J, Serra ML. Are there any nutritional deficiencies in the Mediterranean Diet? *ArchLatinoamNutr*. 2004;54(2):87–91.
10. Carbajal A, Ortega R. La Dieta Mediterránea como modelo de dieta prudente y saludable. *Rev Chil Nutr*. 2001;28/2(1):224–36.
11. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Heal Nutr*. 2011;14(12A):2274–84.
12. Coronado M, Vega y León S, Gutiérrez R, Vázquez M, Radilla C. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev Med Chile*. 2015;42(2):206–12.
13. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*. 2007;44(4):335–40.
14. Zapata F D, Granfeldt M G, Mosso C C, Sáez C K, Muñoz R S. Evaluación Nutricional Y Adherencia a La Dieta Mediterránea De Adolescentes Chilenos Que Residen En Hogares De Familias Hospedadoras. *Rev Chil Nutr*. 2016;43(2):1–1.
15. Sánchez-Villegas A, De Irala J, Martínez-González Miembros del equipo investigador del proyecto SUN M, Miguel Angel Martínez-González C. Dieta mediterránea y enfermedad cardiovascular: resultados del estudio piloto del proyecto SUM. *Rev Med Univ Navarra*. 2002;46(46):9–16.

16. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health. *BioFactors*. 2013;39(4):335–42.
17. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. 2017.
18. Arós F, Estruch R. Dieta mediterránea y prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2015;66(10):771–4.
19. Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Al. E. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):377–85.
20. Salas-Salvadó J, Mena-Sánchez G. El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED. *Nutr Clin Med El*. 2017;11(1):1–8.
21. Shamah-Levi T, Cuevas L, Dommarco J HM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Vol. 2016, Instituto Nacional de Salud Pública. 2016.
22. Dávila-Torres J, González-Izquierdo J, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):240–9.
23. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real J. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra*. 2004;48(2):49–54.
24. Ciangura C, Carette C, Faucher P, Czernichow S, Oppert J-M. Obesidad del adulto. *EMC - Tratado Med*. 2017;21(2):1–10.
25. Bach-faig A, Buckland G, Faig AB, Majem LS. Eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de la obesidad. Una revisión de la bibliografía. *Rev Española Obes*. 2008;6(May 2014):329–39.
26. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex*. 2017;60:1–9.
27. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(1):34–40.
28. Zealand N, Zealand N. Impact of Mediterranean Diet on Cancer: Focused Literature Review. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017;14(6):403–8.
29. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas L, Erazo-V AE. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *Gac Mex Onco*. 2018;17:28–34.
30. Wang Q, Hao J, Guan Q, Yuan W. The Mediterranean Diet and Gastrointestinal Cancers Risk. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2014;6(1):23–6.
31. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer*. 2014;134(12):2935–41.
32. Jessri M, Rashidkhani B, Hajizadeh B, Jessri M, Kreiger N, Bajdik CD. Adherence to Dietary recommendations and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A case-control study in Iran. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2–4):166–75.
33. Bosetti C, Turati F, Pont AD, Ferraroni M, Polesel J, Negri E, et al. The role of Mediterranean diet on the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(5):1360–6.
34. Kontou N, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, Dimopoulos MA, Linos A. The Mediterranean Diet in Cancer Prevention: A Review. *J Med Food*. 2011;14(10):1065–78.

35. Jones P, Cade JE, Evans CEL, Hancock N, Greenwood DC. The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK Women's Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2017;46(6):1786–96.
36. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1884–97.
37. Caballería L, Saló J, Berzigottib A, Al. E. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(6):372–83.
38. Sofi F, Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: New therapeutic option around the corner? *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7339–46.
39. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Renzo L Di, Galli A, Lorenzo A De. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. 2017;23(17):3150–62.
40. Moreira V, López R. Meteorismo. *REV ESP ENFERM DIG*. 2005;97(2):137.
41. Leon R, Berendson R. Grandes Síndromes Gastrointestinales (3): Flatulencia (1). *Rev Gastroenterol*. 2009;29(2):171–3.
42. Azpiroz F, Hernandez C, Guyonnet D, Accarino A, Santos J, Malagelada JR, et al. Effect of a low-flatulogenic diet in patients with flatulence and functional digestive symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(6):779–85.
43. Serra J. Atención Primaria Microbiota intestinal Intestinal microbiota. *Aten Primaria*. 2016;48(6):345–6.
44. Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, et al. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(12):1–24.
45. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: Food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11678–99.
46. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr*. 2017;117(12):1645–55.
47. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics*. 2013;7(1):1–9.
48. Bifulco M. Mediterranean diet: The missing link between gut microbiota and inflammatory diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(9):1078.
49. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(3):360–8.

50. Dussailant C, Echeverría G, Urquiga I, Velasco N, Rigotti A. Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Rev Med Chile*. 2016;144:1044–52.
51. Márquez-Sandoval F, Bulló M, Vizmanos B, Casas Agustench P, Salas Salvadó J. A pattern of healthy feeding: the traditional Mediterranean diet. *Antropo*. 2008;(16):11–22.
52. Sierra AE. Dieta Mediterránea Mexicanizada propuesta de patrón alimentario esperanzador para México. *Horiz Sanit*. 2012;11(2):5.
53. Díaz Yubero I. La evolución de la alimentación y la gastronomía en España. *La cocina en su tinta*. 2010;121–54.
54. McClung de Tapia E, Martínez Yrizar D, Ibarra Morales E, Adriano Morán CC. Los orígenes prehispánicos de una tradición alimentaria en la cuenca de México. *An Antropol*. 2014;48(1):97–121.
55. Katz M, Cappelletti AM, Viñuales M, De la Plaza M, Langellotti A, Lerotich V, et al. Análisis crítico de la dietoterapia anti-obesidad : hacia una posición SAN. *Actual en Nutr*. 2010;11(4):258–72.
56. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
57. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Meydani SN. Effect of a therapeutic lifestyle change diet on immune functions of moderately hypercholesterolemic humans. *J Lipid Res*. 2003;44(12):2304–10.
58. Rusu E, Enache G, Jinga M, Dragut R, Nan R, Popescu H, et al. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease a review of literature. *J Med Life*. 2015;8(3):258–62.
59. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):285–300.
60. Zhang Q, Lu L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Dyslipidemia , Risk for Cardiovascular Complications , and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):78–84.
61. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1072–81.

DIETA FODMAP

M. en C. María Fernanda García Cedillo¹, Dra. María Fernanda Huerta de la Torre², L.N. Melisa Kenneth Delgado Bautista³

¹Clínica de Motilidad Gastrointestinal

^{1,2,3}Investigadoras Asistentes del Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

INTRODUCCIÓN

La restricción dietética de ciertos grupos de alimentos se ha utilizado como método de tratamiento de síntomas gastrointestinales. En numerosas revisiones se ha demostrado la eficacia de una dieta baja en FODMAP (Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables, por sus siglas en inglés) para el control de ciertas patologías como el Síndrome de Intestino Irritable (SII), mejorando hasta en un 68-76% la sintomatología (1,2).

La mejoría de los síntomas generalmente ocurre después de tres a cuatro semanas (fase restrictiva), y después el paciente reintroduce los alimentos con alto contenido de FODMAP para evaluar la tolerancia para que, con base en ello, se personalice la dieta del paciente; sin embargo hasta hace poco faltaban pruebas de calidad con respecto a la efectividad de este tipo de modificaciones dietéticas debido a la diferente calidad en el diseño metodológico empleado en estos estudios (1).

FODMAP

El acrónimo FODMAP fue definido por un grupo australiano en el 2001 para referirse a los hidratos de carbono de cadena corta fermentables (3). Estos se caracterizan por lo siguiente:

- No son digeribles o son **pobrementemente absorbidos** en el intestino delgado que, en consecuencia, llegan hasta el colon y son **rápidamente fermentables**, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC), lo que aumenta el contenido de agua luminal, hidrógeno, bióxido de carbono y metano (4). Estos tres gases son responsables del meteorismo, caracterizado por distensión, dolor abdominal y flatulencia.
- Son **osmóticamente activos**. Cuando están presentes en luz intestinal estimulan la movilización de grandes cantidades de agua alterando la peristalsis además de producir distensión, dolor abdominal y deposiciones disminuidas en consistencia (4,5).

Ahora comprenderemos cada uno de los grupos de alimentos que incluyen los FODMAP:

Tabla 1. Categorías de los FODMAP, ejemplos de fuentes principales y proceso de digestión y absorción

Categoría	Fuentes principales	Digestión y absorción
<i>Oligosacáridos</i>	Trigo, cebada, ajo, cebolla, alcachofa Leguminosas, algunas nueces.	El hombre carece de enzimas para su hidrólisis. No son absorbidos.
Fructanos Galactooligosacáridos		
<i>Disacáridos</i>	Leche y lácteos.	La lactasa es la enzima para su hidrólisis y posterior absorción. Su actividad disminuye con la edad y varía entre grupos étnicos.
Lactosa		
<i>Monosacáridos</i>	Mango, higo, miel, JMAF, mermelada, jalea, como sustituto de sacarosa.	Absorción en ID por transportadores GLUT5 y GLUT2.
Fructosa		
<i>Poliol</i>	Manzana Coliflor, champiñones Chicles "sin azúcar".	Absorción pasiva en ID, que disminuye al reducirse el tiempo de tránsito intestinal.
Sorbitol Manitol Lactitol, xilitol, eritritol, maltitol		

*JMAF: Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa; ID: Intestino delgado; GI: Gastrointestinal.

Oligosacáridos: nunca se digieren por enzimas intestinales; siempre se fermentan por bacterias intestinales. Son:

- a. *Fructanos:* son polímeros de fructosa con una molécula de glucosa en el extremo. Se les conoce como fructooligosacáridos (FOS) a aquellos con un grado de polimerización de 2 a 10. Estos, especialmente en forma de inulina, se encuentran de manera frecuente en alimentos y bebidas como salsas y barras energéticas con el propósito de aumentar el contenido de fibra y tener un papel prebiótico.

tico. También se encuentran presentes en frutas (sandía, chirimoya, durazno), verduras (espárragos, ajo, cebolla, brócoli, col, coles de Bruselas, coliflor), leguminosas (frijoles, garbanzos, lentejas, habas, alubias), frutos secos (pistaches) y cereales junto con sus productos derivados (trigo, cebada, centeno).

- b. *Galactanos*: son polímeros de galactosa. Se encuentran principalmente en algunas leguminosas (alubias, garbanzos, soya) (6).

Monosacáridos: entre ellos destaca la fructosa, que se encuentra de forma natural en frutas, verduras, miel, jugos y alimentos/bebidas industrializados como jarabe de maíz con alto contenido de fructosa. El uso y consumo de este último se ha incrementado notablemente en las últimas décadas en la industria de alimentos. La absorción de la fructosa se lleva a cabo en la membrana apical del enterocito en el intestino delgado, gracias a GLUT2 y GLUT5 que la transportan de forma pasiva del lumen intestinal a la sangre. Su absorción intestinal es limitada (<25 g), por lo que al absorberse parcialmente puede aumentar la carga osmótica luminal, favorece la rápida fermentación y ocasiona alteraciones en la motilidad gastrointestinal y cambios en la microbiota intestinal (6).

Disacáridos (lactosa): son moléculas de dos monosacáridos unidos mediante un enlace O-glucosídico. Entre ellos se encuentra la lactosa, compuesta por glucosa y galactosa, que se halla presente en la leche y sus derivados (yogurt, quesos, helados). La lactasa es la disacaridasa más frecuentemente deficiente (7).

Poliolios: son alcoholes derivados del azúcar (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, isomaltosa). Estos son fermentados fácilmente por bacterias colónicas ya que su absorción suele ser pobre, incluso en personas sanas, en quienes hasta el 70% de ellos no se absorben. Estos se encuentran en muchos alimentos procesados como chicles, dulces, postres, chocolates, pasta de dientes y enjuague bucal, así como aditivos en productos light pero también se pueden encontrar de manera natural en el sorbitol de frutas (manzana, aguacate, moras, cereza, pera, ciruela) y el manitol en verduras (coliflor, champiñones) (8).

IMPLEMENTACIÓN DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

La intervención consiste en la implementación de un tratamiento restrictivo en dos o tres fases, dependiendo de cada paciente según como se describe a continuación:

1. **Fase de eliminación (inicial):** se restringen los FODMAP (<0.5 g por ingestión o <3 g/día) hasta por 8 semanas. Es importante explicar a los pacientes cómo los FODMAP pueden inducir síntomas gastrointestinales. Se debe puntualizar que la cantidad de FODMAPs en un alimento puede ser escaso pero que el consumo

de grandes cantidades de este alimento puede desencadenar la sintomatología. En ciertos casos, sin embargo, puede sólo restringirse la cantidad de estos alimentos y no eliminarse de la dieta a fin de prevenir restricciones innecesarias.

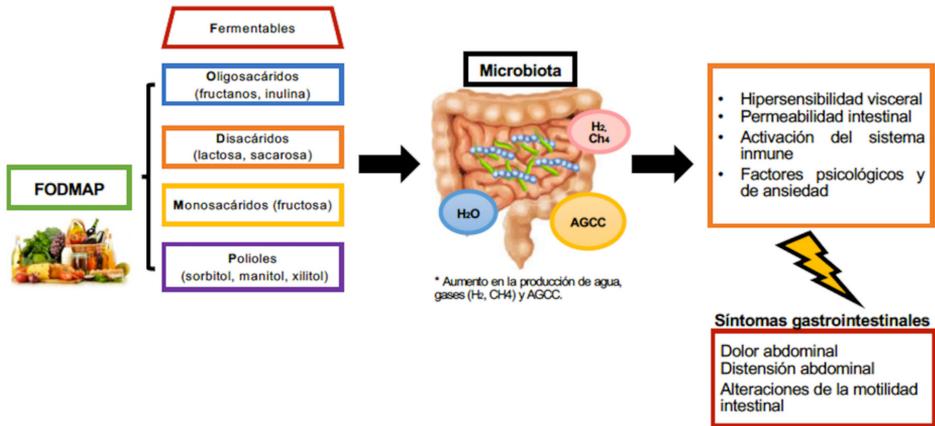
2. **Fase de reintroducción (mantenimiento):** se reintroduce progresivamente aquellos alimentos que contengan FODMAP por grupo y de forma no sumatoria para evitar el efecto aditivo e identificar la tolerancia individual de cada grupo de alimentos. Si se identifica un grupo o alimento en particular que desencadene la sintomatología clásica, se suspenderá nuevamente y se valorará su eliminación definitiva.
3. **Fase de personalización:** a largo plazo el paciente puede consumir alimentos que contengan FODMAP de acuerdo a su tolerancia, controlando así sus síntomas (8, 9).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FODMAP

El efecto de los hidratos de carbono fermentables en la función gastrointestinal ha sido objeto de investigación durante más de 10 años. Los efectos favorables de los hidratos de carbono prebióticos fermentables (como los fructanos) incluyen aumentar el volumen de las heces, mejorar la absorción de calcio y modular la función inmune, así como estimular selectivamente el crecimiento de bifidobacterias. Sin embargo, por ser pobremente absorbidos y rápidamente fermentados en el colon, en algunas patologías como el síndrome de intestino irritable (SII) desencadenan síntomas producen reacciones adversas en el periodo posprandial hasta en el 60 % de los pacientes (10).

Entre los alimentos causantes de síntomas gastrointestinales se mencionan los FODMAP, lípidos, fibra, café, alcohol y especias. Esta asociación tiene mucho sentido, ya que los alimentos pueden ejercer efectos sobre la motilidad intestinal, la sensibilidad visceral, las interacciones entre el cerebro-intestino, cambios en la microbiota y la permeabilidad intestinal, la función inmune y el manejo de gases como el hidrógeno (H_2) y metano (CH_4) (Figura 1) (11,12).

Figura 1. Interacción de los FODMAP y la microbiota intestinal en los síntomas gastrointestinales



Modificado de Eswaran S, Farida JP, Green J, et al. Nutrition in the management of gastrointestinal diseases and disorders: the evidence for the low FODMAP diet. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:151–7.

EVIDENCIA ACERCA DE LA DIETA BAJA EN FODMAP

Desde el 2008, la dieta baja en FODMAPs ha sido utilizada por profesionales de la salud para el tratamiento de pacientes con SII. En los últimos 10 años, los estudios se han enfocado en evaluar la utilidad de la fase de eliminación de esta dieta para disminuir síntomas (las 2 a 4 primeras semanas). En términos generales, se ha menciona una mejoría en los síntomas en un 57 a 75% después del período de restricción en pacientes con SII (13).

Ciertamente una dieta baja en FODMAPs que restringe el consumo de algunos grupos de alimentos mejora los síntomas del SII; sin embargo, se han publicado estudios que muestran que esta dieta altera de forma negativa la microbiota intestinal, disminuyendo *Bifidobacteriae* y aumentando *Clostridium sp*, por lo que su uso a largo plazo podría ser perjudicial para la salud. NO obstante, Staudacheres informó que la coadministración de probióticos en pacientes con dieta baja en FODMAP evita dicho efecto negativo sobre la microbiota. Al mismo tiempo, es necesario mencionar que la fase de restricción, no debe llevarse a cabo por períodos prolongados, ya que la meta es la reintroducción de los alimentos con FODMAP de forma individual, sistemática y adaptada a la tolerancia de cada paciente (13,14).

Un metaanálisis llevado a cabo en el 2015 comparó la dieta baja en FODMAP frente a una orientación nutricional estándar para el abordaje del SII y observó mejoría en

ambos tratamientos, por lo que concluyó que cualquier medida dietética enfocada al tratamiento del SII puede ofrecer alivio en la sintomatología de este trastorno. Al analizar los estudios, se observó que la dieta baja en FODMAP mejora significativamente todos los síntomas, a excepción del estreñimiento (frecuencia y consistencia), lo que se asoció a su bajo contenido de fibra (15).

Otro metaanálisis de 2017 evaluó seis ensayos clínicos disponibles hasta ese momento e informó una disminución del dolor abdominal (OR= 0.44, IC₉₅ 0.24-0.79 p= 0.006) y de distensión abdominal (OR= 0.32, IC₉₅ 0.15-0.66 p=0.002) en pacientes que fueron tratados con una dieta baja en FODMAP en comparación con quienes consumieron la dieta control (dieta con alto contenido en FODMAP) (16). Este metaanálisis concuerda con aquel llevado a cabo por Varjú, que concluye que la dieta FODMAP puede ser utilizada como tratamiento para el SII para mejorar los síntomas como dolor abdominal y distensión, además de mejorar la calidad de vida al compararla con orientación estándar para pacientes con este trastorno (17).

Es importante mencionar que los resultados de ensayos clínicos aleatorizados son controvertidos por sus resultados poco consistentes, ya que los que son favorables sólo comparan la dieta baja en FODMAP contra la dieta habitual del paciente o una dieta alta en FODMAP; y que, por lo contrario, al comparar la dieta con bajo contenido de contra las dietas estandarizadas para SII, como las basadas en las recomendaciones del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés), las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (CENETEC) o cuando la dieta es provista a los pacientes directamente por los investigadores, las diferencias entre los tratamientos no son significativas. A pesar de la popularidad que ha ganado esta dieta, se han encontrado algunos defectos metodológicos en la evidencia disponible, entre ellos que los estudios son de corta duración (no más a 6 semanas), que existe poca adherencia al tratamiento o que existen sesgos importantes referentes al cegamiento, el tamaño de muestra, el grupo control y el diseño. Asimismo, hay pocos estudios que evalúen la efectividad de la dieta baja en FODMAP contra la de las terapias existentes para tratar el SII lo que ha dificultado establecer si esta dieta debe ser utilizada como tratamiento de primera elección (13,14,18).

Se debe considerar que no todos los pacientes responden a una dieta restrictiva, ya que la falta de interés puede provocar poca o nula adherencia y, en cambio, aquellos pacientes muy interesados podrían llegar a comprometer su alimentación ante una restricción excesiva o desarrollar un desorden alimentario. Por tanto, es necesario dar seguimiento al paciente a lo largo de su tratamiento nutricional (19).

EL FUTURO PARA LA DIETA BAJA EN FODMAP

Se requiere establecer biomarcadores y modelos de predicción que permitan evaluar a los pacientes para conocer quiénes responderán mejor a esta dieta. Asimismo, se necesita conocer qué subtipo de SII tiene mejor respuesta a esta dieta (13).

Se ha informado la necesidad de realizar estudios estandarizados en sus resultados primarios y su metodología a fin de ser comparables con la literatura disponible y evaluar y cuantificar el efecto real de esta dieta (13,15).

DEBILIDADES

Se requiere que el personal de salud (nutriólogos preferentemente, y médicos especialistas) esté entrenado en el uso de esta dieta y comunicar al paciente que aun cuando se le otorga cuantiosa información sobre el contenido de FODMAP en los alimentos, ésta en ocasiones es imprecisa y puede esperar una respuestas decepcionante. Su uso en la práctica clínica, por tanto, suele ser difícil.

RECOMENDACIONES

Se han sugerido algunas técnicas con el fin de mejorar la adherencia dietética de los pacientes; entre ellas se destaca explicar con detalle al paciente los efectos de los FODMAP en el tracto gastrointestinal, ya sea de manera verbal o con la ayuda de pictogramas, proporcionar lista de fuentes de alimentos con FODMAP, brindar información práctica acerca de cómo leer el etiquetado de alimentos industrializados y cómo adaptar recetas. Otros recursos disponibles incluyen planes de alimentación pre-elaborados, aplicaciones en smartphones y páginas web (20).

Estudios como el de Kinrade y Whigham mencionan que la asesoría personalizada en conjunto con los grupos educativos y de apoyo es útil y efectiva para promover el control de síntomas en pacientes con SII (9, 21).

CONCLUSIÓN

La dieta baja en FODMAP llevada de la mano de un experto puede formar parte del tratamiento de los pacientes con SII trayendo muy buenos resultados. El cumplimiento de esta dieta es importante para poder identificar con mayor facilidad los grupos de alimentos o alimentos específicos que desencadenan los síntomas y que pueden ser reintroducidos con el tiempo según la tolerancia individual.

Existen algunas contraindicaciones y posibles efectos adversos al prescribir este tipo de dietas, entre los que destacan deficiencias nutricionales y disbiosis. Se requieren más estudios que evalúen los efectos del tratamiento a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Bohn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 634–641.
2. Tuck C y Barrett J. Re-challenging FODMAPs: the low FODMAP diet phase two. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32: 11-15.
3. Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition- associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:25-8.
4. Shmulson M. Does a low FODMAP diet improve symptoms in Mexican patients with IBS? *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(3):177-179.
5. Barret JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:8-10.
6. Riveros MJ, Parada A y Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):491-9.
7. Wilder-Smith C, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 30:165-74.
8. Zugasti A, Estremera F y Petrina E. Diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) in the treatment of irritable bowel syndrome: indications and design. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(3):132-138.
9. Whelan K, Martin L. D, Staudacher H, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet*. 2018; 31(2): 239–255.
10. Spencer M, Chey WD y Eswaran S. Dietary Renaissance in IBS: Has Fod Replaced Medications as Primary Treatment Strategy? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014; 12(4):424-40.
11. Spiller R. Irritable bowel syndrome: new insight into symptom mechanisms and advance in treatment. *Faculty Rev*. 2016; 5:1-11.
12. Staudacher HM, Peter M, Miranda CE, et al. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):256-66.
13. Eswaran S, Farida JP, Green J, et al. Nutrition in the management of gastrointestinal diseases and disorders: the evidence for the low FODMAP diet. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;Dec(37):151–7.
14. Staudacher HM y Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(3):1-13.
15. Marsh A, Eslick EM y Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55(3):897–906.

16. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;26(9):2-19.
17. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, Solymár M, Vincze Á, Balaskó M, Pár G, Bajor J, Szűcs Á, Huszár O, Pécsi D, Czimmer J. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One*. 2017;12(8): e0182942.
18. Krogsgaard LR, Lyngesen M y Bytzer P. Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1506–13.
19. Gibson PR. The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:32–5.
20. <https://www.monash.edu/medicine/ccs/gastroenterology/fodmap>. Consultada el 25 de junio de 2018.
21. Hill P, Muir J, Gibson P. Controversies and recent developments of the Low-FODMAP diet. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 13 (1): 36-45.

DIETA EN CIRROSIS HEPÁTICA

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.

Investigadora en Ciencias Médica B
Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Las causas de desnutrición en el paciente cirrótico son multifactoriales: menor ingestión, pérdida de la sensación de hambre por menor aclaración de hormonas o aumento de citocinas proinflamatorias, saciedad temprana, menor síntesis de proteínas en hígado, malabsorción e hipermetabolismo (1). La ascitis puede disminuir el consumo de alimentos por compresión gástrica, pero también la poca palatabilidad de los alimentos por restricción de sal o los cambios en los hábitos alimentarios para adaptarse a la restricción de sal (2).

La desnutrición en la cirrosis hepática muchas veces está subdiagnosticada; sin embargo, se estima que aproximadamente el 75% de los pacientes con encefalopatía hepática sufren desnutrición proteínico-energética moderada o grave con pérdida de masa muscular y de tejido adiposo. Es difícil evaluar el estado de nutrición en la cirrosis de forma adecuada ya que existen anomalías en la homeostasis de fluidos y su compartimentalización (3) y en el metabolismo de proteínas (4). Unas mediciones objetivas como el porcentaje de peso ideal o la albúmina plasmática no pueden ser empleadas por los efectos confusores de la retención de líquidos y de la disminución en la síntesis hepática por causa de la propia cirrosis, respectivamente. El índice de masa corporal, al derivarse del peso, tampoco es útil. El índice de creatinina-talla puede emplearse en pacientes que conservan la función renal intacta. La absorciometría de Rayos X de energía dual (DEXA), la tomografía computada y la resonancia magnética no tienen utilidad clínica, e incluso, son difíciles de interpretar ya que se basan en un modelo de composición corporal de dos componentes (grasa y masa libre de grasa) y la validez de estos métodos parte, principalmente, de considerar que la densidad y fracción de hidratación de la masa libre de grasa es igual en pacientes con cirrosis que en personas sanas (5). La utilidad de la impedancia bioeléctrica se centra en la variación de la hidratación de los tejidos corporales. Existen marcadas discrepancias en la prevalencia de desnutrición de acuerdo al método utilizado (5-9). En la práctica, algunos datos antropométricos de áreas que generalmente no se edematizan y la medición de fuerza muscular son de utilidad para la evaluación del estado nutricional de los pacientes con cirrosis, que a su vez puede ser complementada por la valoración de las estructuras musculares en hombros y glúteos.

La desnutrición y pérdida de masa muscular en la cirrosis hepática se asocian a un aumento en la morbilidad y mortalidad, mayor riesgo de encefalopatía hepática, infecciones, hemorragia de tubo digestivo y el doble de riesgo de ascitis refractaria (10,11). Concretamente, en pacientes desnutridos es mayor la frecuencia de ascitis (67.2% vs. 42.2%) e infecciones (21.4% vs. 6.7%)(12).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La desnutrición y encefalopatía hepática son dos de las complicaciones más comunes de la cirrosis, y ambas tienen efectos negativos (14). La encefalopatía es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o shunts o derivaciones portosistémicas que se manifiesta como un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas, desde alteraciones subclínicas hasta el coma (15). Su patogénesis se relaciona con el aumento en la concentración de amonio y glutamina y, por tanto, su tratamiento se basa en la reducción de los mismos (16), aunque la amonemia no es predictora de la gravedad de la encefalopatía hepática (17,18). La glutamina es un aminoácido clave en la señalización de procesos como la expresión génica, producción de citocinas y proliferación celular que se manifiestan particularmente en músculo esquelético, cerebro, corazón y hepatocitos. La glutamina se metaboliza en el intestino y riñón a amonio y glutamato. El amonio, a su vez, se convierte en el hígado urea y se excreta por riñón. En la falla hepática el amonio no se convierte por el ciclo de la urea y regresa a formar glutamina en diferentes tejidos, lo que aumenta el riesgo de encefalopatía hepática. La incidencia y la prevalencia de esta última dependen de la gravedad de la insuficiencia hepática y de las derivaciones portosistémicas. En general, la prevalencia de encefalopatía hepática clínica al diagnóstico de cirrosis es entre el 10 y 14%, entre el 16 y 21% en cirrosis descompensada, y entre 10 y 50% en pacientes con shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). El músculo tiene un papel importante en la utilización y eliminación del amonio circulante (19); por tanto, la pérdida de masa esquelética en este contexto puede confundir la evaluación del estado neuropsiquiátrico en un contexto de cirrosis hepática (20). El mejoramiento del estado de nutrición a través de una alimentación adecuada o apoyo nutricional centrados en la mayor disponibilidad de sustratos, uso de otros sustratos o manipulación de la regulación metabólica puede, quizá, prevenir el desarrollo de encefalopatía hepática y modularla, facilitando su manejo (16).

La modulación del metabolismo de nitrógeno en la encefalopatía hepática es relevante. Durante muchos años se restringieron las proteínas para disminuir la producción intestinal de amonio. Sin embargo, esto no sólo produce sarcopenia sino que, de hecho empeora la encefalopatía (21). Es por ello que la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y Metabolismo de Nitrógeno establecieron que se administrara 1.2 a 1.5 g proteína/Kg peso en forma fraccionada (4 a 5 tiempos de comida) y una colación nocturna de hidratos de carbono complejos (14) o AACR. No obstante, en 2015 se realizó una revisión de 16 estudios clínicos controlados que

no observó diferencias en la mortalidad, calidad de vida o parámetros nutricios (22). Actualmente existe el consenso de evitar la restricción innecesaria de proteínas dietéticas y de utilizar preferentemente proteínas de fuentes vegetales o de lácteos o bien suplementar AACR antes que reducir el aporte de proteínas dietéticas. El problema con las dietas con alto contenido de proteínas vegetales es la falta de cumplimiento o adherencia del paciente a ellas (14). Las fórmulas con AACR pueden utilizarse para tratar encefalopatía hepática y pueden mejorar el estado de nutrición en pacientes con cirrosis (23); sin embargo, los AACR i.v. no son útiles después de un episodio agudo de encefalopatía hepática. El efecto positivo de los AACR por vía oral, en cambio, se ha confirmado en un metanálisis de 11 ensayos clínicos (24). El efecto de estos aminoácidos sobre todo, es importante para mantener la masa muscular y no tanto para disminuir la encefalopatía hepática. Se recomienda 1.2 a 1.5 g proteínas/Kg/día. La hiponatremia puede empeorar la encefalopatía hepática (14), por lo que debe siempre prevenirse o corregirse lentamente.

La deficiencia de vitaminas y electrolitos puede asociarse con muchos síntomas neuropsiquiátricos y, aunque no se haya descrito alguna vía que los implique en la encefalopatía hepática, pueden ser parte o mimetizar síntomas de la misma. La suplementación con zinc se ha estudiado durante mucho tiempo y una revisión sistemática demostró un mejoramiento potencial en las pruebas psicométricas, no así en la prevención de recurrencia (25); igualmente se demostró en un estudio clínico controlado el efecto de la suplementación con zinc y antioxidantes (26). El uso de multivitamínicos y minerales se recomienda dependiendo de las pérdidas y puede administrarse, aunque no se ha demostrado su eficacia. En casos de cirrosis por alcohol y que el paciente manifieste encefalopatía de Wernicke se administra tiamina parenteral antes de suministrar glucosa (15).

La mayoría de los pacientes requieren terapia nutricia: una dieta hiperenergética moderada fraccionada en quintos y una colación nocturna (13), evitando el ayuno. En casos particulares se indica iniciar alimentación por sonda nasointestinal en forma temprana, con seguimiento estrecho y buen control de glucemia.

ASCITIS

Es otra de las complicaciones más comunes e importantes en la cirrosis hepática que se debe a la hipertensión portal y vasodilatación (27-29). Se calcula que entre 50 y 60% de los pacientes con cirrosis hepática compensada desarrollan ascitis en los 10 primeros años de la enfermedad debido a la progresión de la hipertensión portal. Se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollo de hiponatremia, falla renal y alta tasa de mortalidad (20% por año). La ascitis produce sensación de plenitud, saciedad temprana, menor movilidad e incomodidad, lo que disminuye el consumo de alimentos y puede relacionarse a desnutrición (30,31) Se considera ascitis no complicada a aquella no asociada a infección o a síndrome hepatorenal

(32), y ascitis refractaria a la que no responde a dosis máximas de diuréticos y cuyos efectos secundarios son el desequilibrio electrolítico, falla renal y encefalopatía (32). El desarrollo de ascitis es un signo de mal pronóstico en el curso de la cirrosis hepática, ya que la mortalidad es del 15 a 20% a un año, y del 44% a 5 años (33, 34). Para prevenir sus complicaciones y mejorar la calidad de vida es indispensable su adecuado manejo, que incluye la restricción de sal y el uso de diuréticos como terapia de primera línea y la paracentesis de gran volumen con sustitución con albúmina, el TIPS y, finalmente, el trasplante hepático (3,4, 35). Sin embargo, existe el debate sobre el beneficio de recomendar una restricción estricta de sodio, ya que se ha observado que ésta aumenta el riesgo de desnutrición que, a su vez, impacta en la calidad de vida y supervivencia. De acuerdo a lo publicado, una restricción de sal estricta menor a 5-6 g/día no debe recomendarse a todos los cirróticos; en cambio, se prefiere un manejo personalizado del consumo de sal basando en el balance de sodio individual de cada paciente, con una reevaluación regular del sodio y estatus de líquidos. Teóricamente, la ingestión neta debe ser igual o ligeramente menor a la excreción de sodio, y en términos prácticos esto se logra disminuyendo el consumo de sodio o aumentando su excreción por medio de diuréticos (36). El sodio se excreta principalmente por riñón (2.3 g) y en mucho menor grado por perspiración (0.6 g); sólo se excreta una menor proporción en las heces. Según las recomendaciones de la OMS el consumo diario de sal no debe exceder los 5 g (1 cucharadita). Una reducción de menos de 3 g puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en no cirróticos.

La restricción moderada de sal en la práctica se refiere a la restricción de productos alimenticios enlatados o comida industrializada preparada y agregar especias y hierbas. Es difícil el cumplimiento de esta dieta, sobre todo en el medio no hospitalario, por la falta de conocimiento del contenido de sal en los alimentos, por la poca palatabilidad y, por tanto, la falta de apetito (36).

REQUERIMIENTOS EN EL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

Idealmente debe medirse el gasto energético en reposo, que aumenta en pacientes con cirrosis por pérdida de masa magra (37,38). Existe una alteración del metabolismo de glucosa por la disminución en la síntesis de glucógeno en el hígado y resistencia a la insulina. Por ello, se observa una respuesta similar a personas sanas en estado de inanición que se caracteriza por una excesiva activación de lipólisis que disminuye los depósitos adiposos, y el cambio de glucogenólisis a gluconeogénesis (39,40), que es una vía que consume mucha energía y lo que explica el aumento del gasto energético en reposo en estos pacientes (41,42). Debido a ello las guías ESPEN sugieren entre 35 y 50 Kcal(Kg peso (34) aunque no resulta claro si es peso actual, ideal o "seco". Quizá el uso de peso actual sobreestime y el de peso seco estime incorrectamente, por lo que es mejor utilizar el peso ideal (14). Es importante fraccionar la dieta y considerar que el paciente con cirrosis hepática en un principio

puede tener intolerancia a la glucosa y, en fases más avanzadas de su enfermedad, hipoglucemia Como se mencionó, el aporte de proteínas debe ser de 1.2 a 1.5 g/Kg peso y restringir sal y posiblemente agua en caso de hiponatremia dilucional.

REFERENCIAS

1. Moctezuma Velázquez C, García Juárez I, Soto Solís R, Hernández Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013; 29: 1279-1285
2. Liem DG, Miremadi F, Keast RS. Reducing sodium in foods: the effect on flavor. *Nutrients* 2011; 3: 694-711.
3. De Franchis R, Faculty BV Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension *J Hepatol* 2015; 63: 743-752.
4. Reiberger TEA. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Central Eur J Med* 2017.
5. Morgan MY, Madden AM, Jennings G, Elia M, Fuller NJ. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1151-1162.
6. 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: 113-117.
7. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000; 6: 575-581
8. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 982-989.
9. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 19-27.
10. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2009; 29: 1396-1402.
11. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nature Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 202-209.
12. Pérez Reyes E, Rivera Sánchez J, Servín Caamaño A, Pérez Torres E, Abdo Francis J, Higuera de la Tijera F. Manutrition is related to a higher frequency of serious complications in patients with cirrhosis. *Rev Mex Hospital General de Mexico* 2016; 79: 11-16.
13. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 430-441.

14. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013; 55: 325-336.
15. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P et al. Practice guideline. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. AASLD 2014.
16. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJS. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepatic medicine. Evidence and Research* 2018 10: 1-11.
17. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia level and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-193.
18. Kundra A, Jain A, Banga A, Bajaj G, Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem* 2005; 38: 696-699
19. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPS. *Hepatology* 2002; 36: 1163-1171.
20. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, di Gregorio V, Lattanzi B, Riggio O. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 281-284.
21. Cross TJ *Liver disease in clinical practice*. Springer International Publishing, UK; 2017.
22. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD001939.
23. Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-orithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011; 43: 18-22.
24. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with metaanalyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013; 143: 1263-1268.
25. Chavez Tapia NC, Cesar Arce A, Barrientos Gutiérrez T, Villegas Lopez FA, Mendez Sanchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use or oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J* 2013; 12: 74.
26. Mousa N, Abdel-Razik A, Zaher A, et al. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 684-691.
27. Haberl J, Zollner G, Fickert P, Stadlbauer V. To salt or not to salt- That is the question in liver cirrhosis. doi:10.1111/liv.13750

28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
29. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
30. Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol* 2013; 5: 251-263.
31. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
32. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 257-266.
33. D'Amico G, Garcia Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
34. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol: the official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2006; 4: 1385-1394.
35. García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2016; 34: 382-386.
36. Morando F, Rosi S, Gola E, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int* 2015; 35: 1508-1515.
37. Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open* 2013; 3: e003733.
38. Dahl LK. Possible role of chronic excess salt consumption in the pathogenesis of essential hypertension. *Am J Cardiol* 1961; 8: 571-575.
39. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1656-1654.
40. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 937-947.
41. Soulsby CT, Madden AM, Morgan MY. The effect of dietary sodium restriction on energy and protein intake in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 1013.
42. Montano Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8061-8071.



Esta publicación ha sido editada y producida por AM EDITORES S.A. de C.V.
a través de su sello registrado CLAVE EDITORIAL.
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México. Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en octubre de 2018
en los talleres de Editorial Color, S.A. de C.V.
Naranja No. 96 Bis, Colonia Santa María la Ribera,
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06400, Ciudad de México.
Tiraje: 300 ejemplares



CLAVE
editorial

academia • investigación