

NUTRICIÓN EN CONDICIONES PATOLÓGICAS

Sandra Hirsch, Daniel Bunout

1.- NUTRICIÓN EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA ALCOHÓLICA

a.- Alteraciones nutricionales y génesis de la enfermedad hepática alcohólica.

La relación entre alteraciones nutricionales y la génesis de la enfermedad hepática alcohólica ha sido materia de debate durante años. Antiguamente se hablaba de "cirrosis nutricional-alcohólica" para hacer énfasis en el rol de la nutrición. Posteriormente este concepto cambió al conocerse efectos tóxicos directos del alcohol sobre el hígado y estudios realizados en primates que mostraron que era posible desarrollar cirrosis alcohólica con una dieta balanceada. Los resultados de estudios clínicos al respecto han sido igualmente confusos. Patek et al. en un estudio efectuado hace aproximadamente 20 años mostraron una ingesta proteica significativamente más baja que sujetos sin cirrosis. Otros estudios no han mostrado diferencias en la ingesta dietaria entre individuos con o sin daño hepático.

Recientemente, se ha demostrado que el tipo de ácidos grasos de la dieta tiene influencia en la génesis del daño hepático alcohólico. En animales de experimentación, es posible acentuar las alteraciones histológicas del hígado al administrar dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados. Estos lípidos serían más tóxicos por su facilidad para peroxidarse y porque inducirían más al sistema microsomal oxidante de alcohol

Muchas veces las alteraciones del estado nutritivo serán una consecuencia y no una causa de la enfermedad hepática. Un estudio de la administración de veteranos sobre estado nutritivo en sujetos con daño hepático ha sido muy ilustrativo al mostrar que a medida que este daño era más severo, el estado nutritivo estaba más comprometido. Otro estudio efectuado en nuestro medio, mostró que los alcohólicos con sobrepeso tenían una mayor incidencia de daño hepático asintomático.

Existen alteraciones en nutrientes específicos que también pueden ser de importancia en este contexto. La deficiencia hepática de vitamina A se ha relacionado con la aparición de fibrosis; la deficiencia de selenio podría potenciar la lipoperoxidación y promover el daño; la acumulación de cobre puede ser directamente citotóxica. Todas estas posibles relaciones aún no tienen una confirmación en estudios clínicos y no pasan por el momento de ser sólo hipótesis atractivas.

b. Consecuencias nutrimentales y apoyo nutricional en cirrosis.

La cirrosis es una de las causas más comunes de muerte tanto en los países desarrollados como subdesarrollados. En USA corresponde a la quinta causa de muerte individual y la cuarta en Chile. EL abuso de alcohol es la etiología más

frecuente de cirrosis en el mundo. La mortalidad a un año plazo fluctúa entre un 20 y 50% dependiendo del grado de insuficiencia hepática, etiología y persistencia del abuso de alcohol. La alta mortalidad se debe a insuficiencia hepática, hemorragia digestiva e infecciones; sin embargo, el denominador común es la desnutrición.

Es conocido que el deterioro del estado nutritivo se asocia a una mayor morbi mortalidad en individuos no cirróticos crónicamente enfermos debido a una mayor incidencia de infecciones y mala cicatrización de heridas entre otros. Esta aseveración también es aplicable al paciente cirrótico. La prevalencia de desnutrición en enfermedad hepática crónica varía de un 10 - 100% dependiendo de la etiología y el estado de la enfermedad. Los pacientes con cirrosis alcohólica son los que más se desnutren, la prevalencia varía entre un 70 y 100%. En nuestro medio hemos observado un 100% de desnutrición en pacientes cirróticos alcohólicos hospitalizados y un 80% en ambulatorios. Galambos fue el primero en demostrar que un apoyo nutricional en pacientes con hepatitis aguda alcohólica disminuía significativamente la mortalidad.

Los pacientes con cirrosis tienen mayor incidencia de infecciones respiratorias, del tracto urinario y peritonitis bacteriana espontánea, debido a alteraciones tanto en la inmunidad humoral como celular. La desnutrición juega un rol importante en el deterioro inmunológico de estos pacientes, parcialmente reversible con un adecuado soporte nutricional. Nosotros observamos una disminución significativa de procesos infecciosos graves intercurrentes en pacientes cirróticos descompensados

ambulatorios que recibían un apoyo nutricional.

La causa de desnutrición en la enfermedades hepáticas crónicas es multifactorial. Se han demostrado alteraciones en el metabolismo proteico y energético. En cuanto al metabolismo nitrogenado se ha observado que estos enfermos tienen balance nitrogenado negativo, explicado en parte, por una baja ingesta proteica y por un incremento del catabolismo proteico. Dietas que aportan 50g de proteínas /día, de alta calidad biológica, logran balances nitrogenados positivos. En cambio, los estudios de metabolismo proteico son controversiales, algunos han demostrado una mayor excreción urinaria de 3 metil histidina, aumento del recambio de glicina y en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otros estudios de recambio de leucina en cirróticos no han encontrado diferencia entre controles y cirróticos. Nosotros observamos que cirróticos alcohólicos compensados que mantienen ingesta de alcohol, tienen aumentado el flujo de leucina comparado con pacientes abstinentes y controles sanos.

En relación al gasto energético en cirróticos estables, algunos investigadores han demostrado que es normal y otros han descrito un aumento del metabolismo basal. Pero invariablemente estos autores han encontrado un aumento de la oxidación basal de grasas, similar a la respuesta adaptativa que se observa en sujetos sometidos a ayuno prolongado. El gasto energético aumenta significativamente en estos pacientes cuando presentan complicaciones, tales como, infecciones o ascitis.

Sumado a las alteraciones metabólicas, el factor más importante y reversible en la génesis de la desnutrición en estos individuos es una inadecuada ingesta calórica proteica. Especialmente en aquellos con síndrome ascítico la anorexia, náuseas, saciedad temprana, malabsorción, encefalopatía, intolerancia relativa al agua y restricción dietaria juega un rol preponderante. No existen dudas que la restricción de sodio es beneficioso para el manejo de la ascitis, pero el rol de la restricción proteica en el tratamiento de la encefalopatía no parece necesaria. Dietas con 60g de proteínas de alta calidad biológica no aumentan la encefalopatía y promueven un balance nitrogenado positivo.

Los mecanismos por los cuales se genera la encefalopatía hepática, aún no están totalmente aclarados. Tradicionalmente se ha considerado el aumento del amonio circulante como principal inductor de este estado. Los niveles séricos de amonio aumentan debido a shunt porto-sistémicos, inhibición del ciclo de la urea, aumento de la carga de amonio al colón (hemorragia digestiva, proteínas de baja absorción) e incremento de la producción por la flora colónica. Bessman (1958) observó que en pacientes cirróticos dietas de sangre aumentaban significativamente los niveles séricos de amonio y provocaban encefalopatía, al compararlas con dietas isoproteicas a base de caseína. Posteriormente otros autores demostraron que dietas a base de leche y queso mejoraban la encefalopatía y disminuían los niveles de amonio y se lograban balances nitrogenados positivos, al compararlas con dietas mixtas ricas en proteína animal. Este efecto beneficioso de las dietas lácteas se debe a que la caseína (proteína de la leche)

al degradarse prácticamente no presenta proceso de putrefacción, por lo tanto, no se produce amonio antes de ser absorbida. Además, esta proteína al ser de alta calidad biológica se absorbe alrededor del 90% en el yeyuno, impidiendo la llegada de nitrógeno al colon.

Como ya se mencionó, los niveles séricos de amonio están directamente relacionados con la flora intestinal. Es así como cambios en esta última, mediante disminución del pH, pueden influir la producción intestinal de amonio. El pH colónico se puede disminuir con disacáridos no absorbibles por el intestino delgado, tales como, lactulosa y lactitol (disacáridos sintéticos), debido a que en la mucosa no existe la enzima para hidrolizarlos. La lactosa puede tener el mismo efecto, si existe deficiencia de lactasa, que comúnmente se observa en las poblaciones latinoamericanas. El mecanismo exacto de como actúan los disacáridos no absorbibles no se conoce. Se sabe que cuando llegan al colón son metabolizados por la flora intestinal a ácidos orgánicos, disminuyen el pH intraluminal, la generación de amonio de las bacterias intestinales, estimulan la incorporación de amonio a las proteínas bacterianas, aceleran el tránsito intestinal y aumentan la excreción de nitrógeno por las heces. Existen numerosos estudios en que han demostrado la utilidad de estos disacáridos en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

También se ha postulado que los mercaptanos derivados del metabolismo de la degradación intestinal de la metionina, (aminoácido que se encuentra en las proteínas animales) participan en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Se ha demostrado que cantidades superiores a

8g/día de metionina oral pueden inducir encefalopatía en cirróticos marginalmente compensados (la dieta normal contiene \pm 3g de metionina). Posteriormente varios investigadores encontraron que dietas ricas en proteínas vegetales eran mejor toleradas que aquellas de predominio animal.

Por último, se ha sugerido que la encefalopatía hepática está relacionada con un aumento en los niveles sanguíneos de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, metionina, tirosina y triptofano) y una disminución de los ramificados (valina, leucina e isoleucina). Este desbalance aminoacídico podría alterar el transporte de estos aminoácidos neutros a través de la barrera hematoencefálica. Ambos grupos de aminoácidos compiten entre ellos por un transportador común; al disminuir los ramificados, los aromáticos entrarían en mayor cantidad al sistema nervioso central, acumulándose tirosina y fenilalanina. Esta acumulación inhibiría la síntesis de epinefrina y norepinefrina y llevaría a síntesis de neurotransmisores falsos como al octopamina, feniletanolamina y tiramina. Estos neurotransmisores serían los causantes de la encefalopatía.

El aumento del triptofano plasmático y su mayor paso a través de la barrera hematoencefálica promovería la síntesis de serotonina a nivel del sistema nervioso central, la que también puede jugar un rol en la génesis de encefalopatía. Además el triptofano, al competir con la glutamina por su salida del sistema nervioso central, promovería la acumulación de este último metabolito que también tiene un rol patogénico en la encefalopatía.

Las evidencias clínicas que apoyan esta teoría es la alta correlación entre la razón

AAR/AAA en plasma y la aparición de encefalopatía y la supuesta desaparición de ésta al corregir el desbalance. Sin embargo, los estudios clínicos no han demostrado que el uso de fórmulas ricas en AAR (de alto costo) sean superiores a las convencionales. Además, existen otras condiciones que llevan al mismo desbalance aminoacídico, sin aparecer encefalopatía, como las sepsis graves.

Existen evidencias en la literatura que un apoyo nutricional en pacientes con enfermedad hepática crónica puede mejorar la función hepática evidenciado por una disminución de la ascitis, bilirrubina sérica, y un aumento de la albúmina y de la depuración de aminopirina.

Por todos los antecedentes entregados, hasta el momento se puede concluir que:

- En el paciente cirrótico no se deben restringir las proteínas.
- EL aporte de AAR no es definitivamente mejor que soluciones convencionales para corregir la encefalopatía.
- El apoyo nutricional disminuye las complicaciones asociadas a desnutrición.
- El apoyo nutricional aparentemente disminuye la mortalidad y mejora la función hepática.

¡Error! Marcador no definido.2.- NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

La insuficiencia renal lleva a una reducción en la capacidad de excreción de metabolitos nitrogenados y alteración en la homeostasis electrolítica. La necesidad de excretar estos metabolitos está directamente relacionada con la cantidad de proteínas y electrolitos ingeridos. Por lo tanto, una apropiada nutrición es de fundamental importancia en la terapia de la insuficiencia renal. La diálisis altera esta situación drásticamente, al remover el exceso tanto de electrolitos como productos nitrogenados, modificando los requerimientos nutricionales de estos pacientes. Debido a las múltiples restricciones impuestas a la dieta del enfermo con falla renal, muchos de los problemas observados parecen estar relacionados a la malnutrición.

En estos enfermos se ha descrito el llamado **síndrome de desgaste**, caracterizado por reducción de peso, masa muscular, nitrógeno total corporal, retardo el crecimiento y niveles reducidos de proteínas circulantes. Este síndrome se observa con mas frecuencia en pacientes en diálisis. Las causas son la mala ingesta debido a anorexia y restricciones dietarias propias de la enfermedad, enfermedades catabólicas sobrepuestas y el efecto catabólico de la diálisis. Durante este procedimiento, se pierden aminoácidos libres, péptidos, vitaminas hidrosolubles y otros compuestos biológicos. Además la diálisis aumenta el catabolismo proteico. Finalmente, las pérdidas de sangre de estos enfermos también contribuyen a la pérdida de nutrientes. Las alteraciones endocrinas de la enfermedad (resistencia a insulina,

hiperparatiroidismo etc.), las toxinas urémicas y la pérdida de funciones metabólicas del riñón son otras causas probables.

Requerimientos calóricos:

Los requerimientos calóricos en sujetos con insuficiencia renal son similares a los de sujetos normales. En enfermos no dializados, con restricciones moderadas de proteínas, se requieren 35 Kcal/kg/día para obtener balances calóricos positivos. Sin embargo, todos los estudios de ingesta dietaria en estos pacientes muestran que consumen menos de 30 Kcal/kg/día.

La recomendación actual es que estos enfermos, tanto no dializados como dializados, reciban un aporte de 35 Kcal/kg/día, a menos que sean obesos.

Proteínas:

En la insuficiencia renal crónica el metabolismo proteico se altera por diferentes factores, muchos de los cuales aún no están aclarados. Sin embargo, se ha demostrado que la intoxicación urémica y cambios hormonales disminuyen la síntesis proteica y aumentan el catabolismo proteico muscular. Este último, se ha relacionado con un incremento de la secreción de paratohormona, aumentando el flujo de glutamina y alanina. Estos enfermos tienen altas concentraciones plasmáticas de aminoácidos no esenciales y baja concentración de los esenciales. Los cambios en los aminoácidos son semejantes

a los producidos por la desnutrición proteica y se ha sugerido que sería una consecuencia de una dieta inadecuada.

Debido a que estos pacientes presentan una alta prevalencia de desnutrición, ha habido especial preocupación por desarrollar dietas que sean toleradas, no conduzcan a un mayor deterioro de la función renal y que aporten lo requerimientos proteicos necesarios para evitar un balance nitrogenado negativo. Clásicamente se utilizaron dietas que aportaban 18-20g/día de proteínas de alto valor biológico y de poca palatabilidad (Giordano-Giovanetti), con el objetivo de que el individuo fuera capaz de reutilizar su propio nitrógeno ureico para la síntesis de aminoácidos. Sin embargo, actualmente se sabe que dicha reutilización es mínima.

Algunos autores han sugerido que las proteínas dietarias pueden acentuar la progresión de la falla renal. Estudios efectuados en animales monorrenos han mostrado que un exceso de proteínas en la dieta, lleva a una vasodilatación de la arteriola aferente del glomérulo y a una hiperfiltración. Esta alteración hemodinámica conduce a un aumento de la presión hidrostática glomerular y predispone a la glomeruloesclerosis. Estos animales, sometidos a dietas hiperproteicas, desarrollan rápidamente una falla renal y alteraciones histológicas de los glomérulos. Una situación homóloga ocurre en pacientes diabéticos. La glomeruloesclerosis observada en esta enfermedad es siempre precedida de una hiperfiltración glomerular. Influyen en este deterioro de la función renal por exceso de proteínas otros factores; uno de ellos es el fosfato dietario, que al depositarse como cristales de fosfato de calcio, contribuyen a las alteraciones histológicas y funcionales de

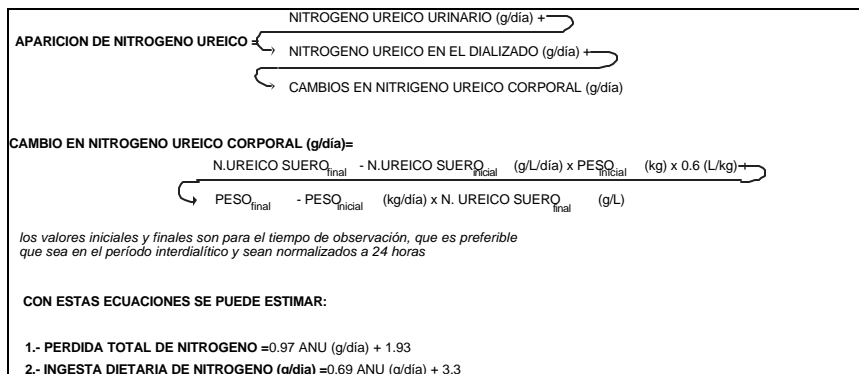
riñón. Más adelante se discutirá el rol del fosfato en esta enfermedad. Existen dudas sobre la validez de esta hipótesis en otras condiciones clínicas. De hecho, no ha sido posible demostrar fehacientemente un efecto deletéreo de las proteínas dietarias en sujetos que han donado un riñón para trasplante. Asimismo no conocemos el efecto que pueda tener el nivel de consumo proteico en las etapas preclínicas de la falla renal.

Teniendo en cuenta estas aseveraciones, existen controversias sobre el momento en que debe indicarse una restricción proteica en sujetos con IRC. Es razonable sugerir una ingesta proteica moderada, que no sobrepase ni sea inferior a las recomendaciones para individuos sanos (0.8 g/kg/día), a todo paciente en que haya una disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG). Cuando la VFG baja de 35 ml/min o la creatinina sérica excede a 1.7 mg/dl, se recomienda una restricción moderada de 0.5 a 0.7g/kg/día predominantemente de alta calidad biológica. Cuando la VFG baja de 20 ml/min, el aporte debe ser no mayor a 0.4 g/kg. En los casos de IRC terminal (VFG<10ml/min), se sugiere incorporar al paciente a programas de diálisis o trasplante renal y el manejo nutricional deja de cumplir un rol beneficioso.

Otros autores han propuesto dietas en que la mitad de las proteínas se aporten como tabletas de aminoácidos o ketoanálogos y el resto como proteínas mixtas. Este esquema permite la ingesta de dietas más tolerables y apetecibles, aumentando la adherencia a la prescripción nutricional. Además, el uso de estas tabletas permite restringir en forma más eficiente la ingesta de fosfato. Los

ketoanálogos, esqueletos deaminados de aminoácidos, parecen ser más beneficiosos ya que además se limita la carga de nitrógeno que recibe el paciente. Con el uso de estos esquemas, se ha observado desaparición de los síntomas urémicos y disminución del nitrógeno ureico sérico. También se ha logrado detener la progresión

a 4 gramos de aminoácidos al día, en el dializado. De acuerdo con estudios de balance, estos enfermos deberían recibir 1.2 a 1.3 g/kg/día de proteínas y, si están emaciados, 1.5 g/kg /día. Al menos el 50% de las proteínas deberían ser de alto valor biológico.



Es fundamental poder evaluar la ingesta proteica en enfermos renales. Para este fin se pueden usar dos métodos de medición. En enfermos no dializados, la razón entre el nitrógeno ureico en suero y la

de la enfermedad renal y postergar la entrada a programas de diálisis o trasplante. Lamentablemente, estas tabletas de aminoácidos esenciales y quetoanálogos son de alto costo y no están a disposición en nuestro medio. Sin embargo, estudios realizados por nosotros no demostraron que las tabletas de aminoácidos lleve a resultados superiores al compararlos con una adecuada vigilancia nutricional efectuada por profesionales idóneos.

Como se dijo anteriormente, los enfermos en diálisis crónica tienen requerimientos proteicos mayores que individuos normales. Los requerimientos calculados para enfermos en hemodiálisis fluctúan entre 1 y 1.2 g/kg/día. Debido a que la gran mayoría de estos sujetos tienen evidencias clínicas de emaciación, es preferible que se les prescriba una dieta con 1.2 g/kg/día de proteínas.

Quienes están en programas de peritoneo diálisis, pierden 9 gramos de proteínas y 2.5

creatinina se correlaciona estrechamente con la ingesta proteica y puede utilizarse para evaluar al ingesta diaria reciente. El método mas exacto, y que puede usarse en enfermos dializados, es el cálculo de la aparición de nitrógeno ureico, en el cual se consideran las pérdidas de nitrógeno urinarias, en el líquido de diálisis y los cambios en el nitrógeno ureico en suero (ver recuadro).

Fósforo y calcio:

En la IRC la excreción de fosfato urinario se altera, lo que lleva a hiperfosfemia. La hiperfosfemia produce, por mecanismos no bien aclarados, una hipocalcemia. Este desequilibrio estimula la secreción de parathormona, lo que se conoce como el hiperparatiroidismo secundario a falla renal. Por otra parte, el metabolismo de la vitamina D está alterado, ya que no se generan metabolitos activos, lo que lleva a una mayor hipocalcemia e hiperparatiroidismo. Las consecuencias de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico son alteraciones

óseas denominadas genéricamente osteodistrofia renal y el efecto deletéreo de la hiperfosfemia sobre la función renal. Cuando la VFG es $<$ de 30ml/min, la excreción de fosfato no se puede aumentar y la hiperfosfemia e hipocalcemia se hacen clínicamente aparentes. Simultáneamente se produce un mayor incremento de la PTH la que tiene efectos deletéreos en el sistema hematopoyético y nervioso, aumenta el catabolismo proteico muscular y resistencia a la insulina.

El tratamiento de estas alteraciones debe iniciarse en etapas tempranas de la IRC. La restricción de fósforo debe ser previa a las manifestaciones clínicas de la hiperfosfemia y así evitar un aumento mayor de la PTH. El fosfato debe restringirse en lo posible a menos de 700 mg/día, teniendo en cuenta que una dieta normal aporta 1.0-1.8 g/d. Si con esta restricción persiste la hiperfosfemia se puede aumentar la eliminación fecal de fósforo con hidróxido de aluminio, teniendo presente el riesgo de intoxicación por aluminio.

La ingesta de calcio no debe ser menor de 1500 mg/día, el cual se suplementa con productos farmacológicos. Si no se logra normalizar el calcio sérico, es recomendable suplementar con metabolitos hidroxilados de vitamina D3 como el calcitriol, en dosis de 0.25 a 0.50 μ g/día para aumentar la absorción de calcio y evitar la osteodistrofia renal. Debe tenerse precaución con las hipercalcemias, las cuales se tratan discontinuando el medicamento.

Balance hidroelectrolítico y ácido base:

La acidosis urémica es causada por acumulación de fosfato, sulfato, ácidos

orgánicos, disminución de la excreción de amonio y depleción de bicarbonato. La restricción proteica muchas veces es suficiente para tratar la acidosis metabólica, debido a que la mayor cantidad de ácidos de la dieta están contenidos en las proteínas, especialmente en los aminoácidos sulfurados.

La excreción y reabsorción de sodio también se afecta en el paciente urémico. Cuando la VFG es menor de 10ml/min se pierde la capacidad de excretar sodio y en estos casos debe restringirse a 1-3g/día, si el volumen urinario es $>$ de 500 ml. En aquellos sujetos con oligoanuria se recomienda un aporte $<$ de 1.5g/día. El aporte de sodio ideal en estos pacientes es de acuerdo a un balance, debido a que existen IRC que son perdedoras de este electrolito; además debe recordarse que el sodio del bicarbonato debe considerarse para el aporte total. El potasio debe restringirse a 4g/día (70 meq/día), debido a que el riñón es el principal excretor de este electrolito.

En enfermos en hemodiálisis el aporte de agua y sodio debe restringirse a 700 a 1500 ml y 1000 a 1500 mg respectivamente. Quienes están en programas de peritoneodialisis continua, toleran mayores cantidades de agua y sodio ya que estos elementos son fácilmente removidos utilizando dializados hipertónicos.

Vitaminas y elementos traza:

Existe evidencia que los pacientes urémicos desarrollan deficiencia de vitaminas hidrosolubles, debido a una baja ingesta, por intolerancia digestiva y restricción dietaria, como también por las pérdidas que ocurren en los procedimientos de diálisis. Se han

descrito deficiencias de vitamina B6, piridoxina y ácido fólico.

El caso de las vitaminas liposolubles es diferente; la vitamina A está elevada junto a un aumento de la proteína ligadora de retinol (que normalmente es catabolizada por el riñón). Es común observar signos de intoxicación por vitamina A como, xerosis, pleuritis y pigmentación en pacientes urémicos. La vitamina A también puede aumentar la secreción de PTH. Las alteraciones de la vitamina D han sido descritas previamente. No existen evidencias que los requerimientos de vitaminas E y K cambien en esta patología.

En relación a elementos traza se ha descrito déficit de hierro en los pacientes urémicos. Sin embargo, los pacientes en diálisis que requieren múltiples transfusiones sanguíneas, pueden desarrollar hemosiderosis. La miopatía observada en estos sujetos puede deberse a depósitos de hierro en el músculo.

Los niveles plasmáticos y pilosos de zinc están disminuidos, pero los niveles en glóbulos rojos y tisulares pueden estar aumentados. Se ha atribuido a la deficiencia de zinc en sujetos dializados el hipogonadismo persistente e hipogeusia. La suplementación de este mineral revierte ocasionalmente esta situación.

Trastornos del metabolismo lipídico:

La hipertrigliceridemia de tipo IV, debida fundamentalmente a un incremento de la VLDL es común en el paciente con IRC. El mecanismo que lleva a esta alteración es una disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa plasmática y hepática. También se ha informado de una disminución en la actividad

de la Lecitin colesterol aciltransferasa. Los niveles de HDL se encuentran así mismo disminuidos.

Los niveles de homocisteína están muy elevado en sujetos con insuficiencia renal crónica y responden a suplementaciones con folato

Todas estas alteraciones contribuyen al mayor riesgo de desarrollar lesiones ateroscleróticas que tienen estos pacientes. Debemos recordar que una de las principales causas de muerte en los pacientes dializados y transplantados son las enfermedades cardiovasculares. Se presupone que las alteraciones lipídicas precedentes al procedimiento dialítico son las que contribuyen a este mayor riesgo cardiovascular.

¡Error! Marcador no definido. **3.- NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD PULMONAR**

La desnutrición de pacientes hospitalizados se asocia con deterioro funcional, incluyendo reducción en la fuerza de la musculatura respiratoria. Bajo estas condiciones se observa una disminución de la ventilación pulmonar. En pacientes con enfermedad bronquial obstructiva (EBOC), el desarrollo de una desnutrición, exacerba las alteraciones preexistentes. Aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados como EBOC experimentan una progresiva pérdida de peso, lo cual se asocia a una mayor mortalidad.

Los enfermos pulmonares obstructivos crónicos se dividen en dos grandes grupos: enfisematosos (pink puffers) los que se caracterizan por tener pulmones hiperinsuflados y bajo peso; el segundo grupo corresponde a los pacientes con bronquitis crónica (blue bloaters) cuya constitución es de tipo endomorfa.

Se ha observado que en desnutridos sin enfermedad pulmonar disminuye la fuerza de la musculatura respiratoria y peso del diafragma y por ende la presión inspiratoria máxima (P_Imax). Sin embargo estas alteraciones no se traducen clínicamente en signos de disfunción respiratoria severa, pero si determinan una mayor necesidad de soporte con ventilación mecánica. En pacientes malnutridos con EBOC, un adecuado apoyo nutricional es capaz de mejorar la fuerza y resistencia muscular, lo cual implica cambios a nivel bioquímico en estos tejidos. El fósforo juega un rol importante en este proceso, por ser

precursor de moléculas altamente energéticas.

El déficit nutricional también puede tener efectos directos sobre el tejido pulmonar; la deficiencia de cobre, hierro, selenio, vitaminas C y E se han relacionado con alteraciones en el sistema antioxidante del pulmón. Asimismo, se ha observado una disminución del surfactante en pacientes malnutridos severos, lo que se asocia al desarrollo de atelectasias, como también una mayor susceptibilidad a las infecciones de las vías respiratorias, debido a alteraciones de la inmunidad humoral y celular.

La desnutrición de los pacientes con EBOC se caracteriza por ser del tipo calórico proteica, es decir, involucra de igual manera a todos los compartimentos corporales, sin disminución de la albúmina sérica.

La causa de la pérdida de peso en estos pacientes es poco conocida; algunos atribuyen esta baja de peso a una menor ingesta calórica, relacionada con la enfermedad de base y con mayor patología gastrointestinal presentada por estos pacientes. Trabajos mas recientes han sugerido un aumento en el gasto energético como factor adicional. Este incremento del GEB podría atribuirse a un aumento del trabajo respiratorio, determinado no por una mayor ventilación, sino por un aumento de la carga respiratoria por cada ventilación. Por esta razón se ha sugerido que la pérdida de peso en estos pacientes podría ser beneficiosa, debido a que al disminuir las demandas metabólicas disminuye el requerimiento respiratorio, aliviando la

sobrecarga de trabajo de la musculatura ventilatoria. Tirlapur y Afzal demostraron que una baja ingesta de calorías y carbohidratos con concomitante pérdida de peso, disminuye la $p\text{CO}_2$ arterial y mejora la fuerza de la musculatura respiratoria en pacientes con sobrepeso hipercapnia y LCFA. Sin embargo en pacientes con peso normal, la disminución de peso deteriora la función respiratoria.

Demandas metabólicas y función ventilatoria:

La ingesta nutricional puede influenciar la función ventilatoria mediante alteraciones en la demanda metabólica. El aumento de la ingesta de glucosa es un estímulo ventilatorio debido a un aumento en la producción de CO_2 (los hidratos de carbono se oxidan con un mayor cociente respiratorio que los lípidos). Numerosas investigaciones han demostrado un incremento de la producción de CO_2 al administrar soluciones de glucosa hipertónica, lo que lleva a un distress respiratorio, especialmente en aquellos individuos con enfermedad pulmonar pre-existente. Este aumento del cociente respiratorio puede disminuirse al sustituir parte de las calorías por emulsiones grasas. Sin embargo infusiones endovenosas de lípidos poliinsaturados disminuyen la difusión de oxígeno a través de los alvéolos, debido a alteraciones en el tono vaso motor, mediado por prostaglandinas. Este fenómeno no se ha observado con ingesta oral de grasas.

En relación a los aminoácidos, se ha demostrado que aumentan la respuesta ventilatoria al estímulo del CO_2 , estimulando el centro respiratorio, a diferencia del aporte exclusivo de glucosa. Este hecho debe tomarse en cuenta en pacientes con EBOC,

los cuales pueden presentar un estímulo ventilatorio aumentado, al indicar un apoyo nutricional. En consecuencia, grandes infusiones de aminoácidos y glucosa pueden ser deletéreos para la función respiratoria. Por esta razón, dietas con alto contenido de grasa pueden ser útiles en pacientes con disnea severa o en sujetos conectados a ventilación mecánica. Se ha postulado que una disminución en el aporte de triptofano podría ser útil, por su efecto inhibitorio de la serotonina sobre el centro respiratorio.

De todo lo anteriormente expuesto, el objetivo de un apoyo nutricional en los pacientes con EBOC es mantener el estado nutricional o mejorarlo en aquellos pacientes depletados e incrementar la fuerza y resistencia muscular ventilatoria asociando un plan de rehabilitación kinésica.

Las recomendaciones dietarias deben ser individualizadas para cada paciente de acuerdo a sus requerimientos. Se sugiere un régimen fraccionado, blando, con un descanso previo a cada comida, incluso en algunos casos ejercicios respiratorios previos, ya que la alimentación puede producir una disminución en la saturación arterial de O_2 . Los alimentos fermentadores deben evitarse. Si con estas medidas no se cubren los requerimientos, se pueden utilizar suplementos nutricionales clásicos (A.D.N.) o bien productos especiales cuyo contenido graso supera al de los hidratos de carbono (55/28%) para así disminuir la producción de CO_2 . La utilidad de estos últimos está aún en discusión.

Los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda o crónica en ventilación mecánica, requieren una vigilancia nutricional estricta. Generalmente deben ser sometidos a

alimentación parenteral, debiendo tener especial cuidado en el aporte de soluciones glucosadas hipertónicas y en el aporte de fosfato, por las razones previamente mencionadas.

¡Error! Marcador no definido.4.- MODULACIÓN NUTRICIONAL DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Las dos primeras causas de muerte en Chile son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Ambas comparten el hecho de ser causas de muerte propias de países desarrollados. Esto ha motivado que en ambas enfermedades se busquen factores dietarios que las promuevan o ayuden a su manifestación y desarrollo. La evidencia que asocia la dieta con enfermedades cardiovasculares es bastante contundente y nadie duda de ella sin embargo, en el caso del cáncer, es menos conocido y ha sido menos estudiada la relación entre la dieta y el desarrollo y evolución de tumores malignos.

Los primeros estudios que exploraron la relación entre hábitos dietarios y cáncer fueron efectuados por Burkitt en Africa, quien encontró que la ingesta de fibra dietaria se asociaba a una menor incidencia de cáncer de colon y así explicó la casi nula existencia de este cáncer entre miembros de tribus africanas. Posteriormente se han efectuado diversos estudios epidemiológicos que han encontrado una asociación entre el consumo de grasas o el porcentaje de calorías grasas de la dieta y la incidencia de diversos tipos de cáncer.

En el caso del cáncer de mama, se ha estudiado la relación entre la incidencia de éste cáncer y los cambios en la dieta que han ocurrido en la medida que Japón se ha occidentalizado. Se ha observado que a medida que ha aumentado el consumo de grasas animales ha habido un aumento paralelo de la incidencia de cáncer de mama. Lo mismo ha sido observado en las primeras

y segundas generaciones de inmigrantes que han cambiado su dieta. También existen numerosos datos epidemiológicos que asocian el consumo de grasas de diversos países, especialmente animales, con la incidencia de cáncer de mama. Asimismo, en un estudio efectuado en Singapur, se tomaron 200 mujeres con cáncer y se les asignaron 400 controles pareados por edad, encontrándose que el riesgo de cáncer disminuía con un mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados, beta-caroteno, proteínas vegetales y una razón ácidos grasos poliinsaturados/ácidos grasos saturados alta.

En el caso de cáncer de colon, uno de los estudios mas concluyentes se efectuó mediante el seguimiento de 90000 mujeres durante seis años. encontrándose que la ingesta de grasa animales se asociaba a un riesgo dos veces mayor de desarrollar un tumor en el colon; en este estudio también se encontró una relación negativa, aunque más débil entre el consumo de aceites marinos y el riesgo de desarrollar cáncer de colon. También se ha encontrado, para este tipo de tumor, una relación epidemiológica entre el consumo de grasas animales y la incidencia de cáncer de colon en diversos países. Existen evidencias similares asociando el consumo de grasas animales y el riesgo de cáncer de próstata y páncreas.

El consumo de aceites derivados de peces también ha sido asociado a una menor incidencia de cáncer. Estudios efectuados en esquimales ha mostrado que mientras

estos grupos étnicos mantuvieron sus dietas tradicionales basadas en productos marinos, la incidencia de cáncer fue casi nula, la que aumentó considerablemente al introducirse dietas de tipo europeo.

La evidencia epidemiológica asociando el consumo de grasas animales con un mayor riesgo de desarrollar cáncer ha llevado a probar esta hipótesis en diversos modelos experimentales. Estudios en ratas y ratones han mostrado que altos consumos de ácidos grasos saturados suprimen el desarrollo de tumores mamarios comparados con altos niveles de ácidos grasos poliinsaturados. Dentro de estos últimos el nivel de consumo dietario de ácido linoleico se asocia fuertemente al desarrollo de tumores mamarios. Por otra parte, el consumo de aceites de pescado, ricos en ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), (llamados ácidos grasos ω -3 por tener el primer doble enlace en posición 3), inhiben la tumorigénesis mamaria, especialmente en la etapa de promoción de tumores inducidos por carcinógenos, a pesar que una suplementación simultánea con ácido linoleico bloquee parcialmente esta inhibición. También se ha observado una inhibición del desarrollo de tumores mamarios humanos (MCF-7 y MDA-MB231) en ratones inmunodeficientes alimentados con aceites de pescado, al compararlos con aquellos alimentados con aceite de oliva. Otros autores han observado que los tumores mamarios transplantados en ratones atímicos alimentados con aceites de pescado se hacen mas sensibles a quimioterapia.

También existe información sobre el efecto de diversos tipos de grasa dietaria sobre el desarrollo de cáncer de colon en animales de

experimentación. Se ha observado que la ingesta dietaria de dietas conteniendo entre 3 y 11% de aceite de sáballo (un pez de aguas heladas), inhibe la generación de tumores de colon inducidos por azoximetano en ratas, especialmente en la fase de iniciación y post iniciación. También se ha demostrado un efecto protector de los aceites de pescado en la carcinogénesis inducida por 1,2-dimetilhidrazina en ratones. Otros estudios han mostrado que el consumo de dietas conteniendo el 20% de las calorías como grasas saturadas, aumentan la incidencia de tumores inducidos por azoximetano en ratas y que estas dietas se asocian con un aumento considerable del contenido de ácido araquidónico en la mucosas colónica que, como se verá más adelante, tiene importancia en la generación de prostaglandinas y proliferación tumoral. En cambio, el consumo de aceites de pescado disminuye el contenido de ácido araquidónico en estas células. Otros estudios también han demostrado que las células colónicas tienden a desdiferenciarse a medida que aumenta la proporción de ácidos grasos saturados en los fosfolípidos, fenómeno que predispone a carcinogénesis.

Existen pocos estudios experimentales en humanos que corroboren los hallazgos en animales de experimentación. Se ha informado que, al igual que en ratas con tumores colónicos, el ácido araquidónico está aumentado en los lípidos de tejido canceroso de colon resecado quirúrgicamente. Asimismo, se ha informado que en fosfolípidos del plasma, los ácidos grasos ω -3 están disminuídos en pacientes con cáncer de vejiga, comparados con sujetos normales. Otro estudio, que además ayuda a aclarar el mecanismo de protección de los aceites de pescado, fue efectuado en

sujetos con pólipos adenomatosos de colon, una condición que se asocia a un alto riesgo de cáncer de colon. En estos sujetos se observó que la suplementación durante 12 semanas con 4 g de EPA y DHA disminuyó la hiperproliferación de las células de la región alta de las criptas significativamente, comparados con sujetos suplementados con aceite de oliva. Esta hiperproliferación está asociada a un mayor riesgo de cáncer de colon y ha sido utilizada antes como medida de eficacia de diversas acciones preventivas en cáncer de colon. En cáncer de mama sólo se ha estudiado la composición de ácidos grasos de tejido sano adyacente a tumores, encontrándose que este tejido tiene un contenido mayor de ácidos grasos saturados que el tejido adiposo de la región ilíaca.

Los mecanismos que expliquen el efecto protector de los ácidos grasos ω -3 sobre la carcinogénesis o la evolución de tumores no está aclarada completamente. El más aceptado se refiere a la inhibición de producción de prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos a partir de ácido araquidónico, los cuales estimularían la proliferación del tumor y generarían un estado de inmunodeficiencia. Esta hipótesis ha sido confirmada en diversos modelos experimentales de cáncer. Otras hipótesis han planteado que cambios en la fluidez de membranas, cambios en la cooperación intercelular a través de las "gap junctions" y cambios en la secreción o respuesta a hormonas en tumores hormonodependientes.

Algunos autores han postulado que los aceites de pescado pueden disminuir la capacidad de metastazar de los tumores. Es sabido que las células tumorales en circulación deben activar las plaquetas para

causar proteólisis local en las membranas basales y de esta manera penetrar a los tejidos. La activación de las plaquetas implica la inducción de producción de tromboxanos y los ácidos grasos ω -3 disminuyen la actividad plaquetaria al ser precursores de un tromboxano inactivo (TXA₃).

Los efectos inmunológicos de los distintos tipos de ácidos grasos también han sido estudiados. En un estudio efectuado en ratones susceptibles a la inducción de fibrosarcomas con meticolantreno, inyectados con carcinógenos, se mostró que las dietas enriquecidas con ácidos grasos ω -6 inhiben la inmunidad mediada por células T y la sensibilidad cutánea a dinitroclorobenzeno. Este efecto se debería a una mayor síntesis de prostaglandinas de la serie 2. En ratones alimentados con aceites de pescado no se observó esta inmunosupresión y por lo tanto, tenían una menor susceptibilidad a desarrollar tumores.

Recientemente, ha sido publicado un estudio en el cual ratas inyectadas con un tipo de sarcoma fueron sometidas a alimentación parenteral utilizando lípidos estructurados que contenían una mezcla de ácidos grasos de cadena mediana y aceite de sáballo. Al medir el recambio de leucina del huésped y del tumor, se observó que la velocidad de síntesis proteica del tumor fue mas baja que la de animales alimentados con triglicéridos de cadena larga, sin cambios en la velocidad de síntesis proteica del huésped. Este experimento muestra que es posible modificar la velocidad de crecimiento tumoral sin afectar la nutrición del huésped, modificando la fuente de ácidos grasos de la dieta, y que los ácidos grasos ω -3 tendrían este efecto.

Todos estos estudios han tratado de encontrar un mecanismo que explique los hallazgos epidemiológicos y en animales de experimentación. Sin embargo, llama la atención la falta de estudios en seres

humanos en que se evalúe la dieta y composición de ácidos grasos de tumores como un factor que pueda modificar el comportamiento tumoral en cuanto a su agresividad o susceptibilidad a quimioterapia.