

[ r e v i s i ó n ]

## Diagnóstico y tratamiento de la sepsis por catéter en nutrición parenteral

*José Garnacho Montero, Carlos Ortiz Leyba.*

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### Palabras clave

Nutrición parenteral,  
bacteriemia  
por catéter,  
*Candida*

### >> RESUMEN

Una de las principales complicaciones de los catéteres venosos es la infección relacionada con los mismos, siendo la bacteriemia relacionada con catéter (BRC) la complicación más grave. Entre los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de una BRC hay que citar el empleo de nutrición parenteral, que favorece especialmente la infección fúngica (*Candida spp*). Existen diversos métodos diagnósticos que podemos agrupar en aquellos que precisan la retirada del catéter (cultivos cuantitativo y semicuantitativo, y cultivo de la punta del catéter) y los que llegan al diagnóstico sin retirar el acceso venoso (cultivos y tinciones superficiales, hemocultivos cuantitativos y tiempo diferencial del hemocultivo). El tratamiento antibiótico por vía

intravenosa debe iniciarse precozmente si se sospecha una BRC, especialmente si se asocia a sepsis grave y *shock* séptico. La elección de los antimicrobianos dependerá de los factores de riesgo, de la situación clínica y de los datos epidemiológicos locales.

### >> ABSTRACT

One of the main complications from venous catheters is catheter-related infection, the most serious complication being catheter-related bacteriemia (CRB). Among risk factors favoring the development of CRB there is the use of parenteral nutrition, particularly favoring fungal infection (*Candida spp*). There are several diagnostic methods that we shall group as those requiring catheter withdrawal (quantitative and semi-quantitative cultures, and cultures of the catheter tip), and those reaching the diagnosis without taking out the venous access (cultures and superficial stains, quantitative blood cultures, and differential time of blood cultures). Intravenous antibiotic therapy should be started early if CRB is suspected, especially if associated to severe sepsis and septic shock. The selection of antimicrobials will depend on the risks factors, clinical condition, and local epidemiological data.

### Correspondencia:

José Garnacho Montero. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Avenida Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla. E-mail: jose.garnacho.sspa@juntadeandalucia.es

## >> INTRODUCCIÓN

Los pacientes ingresados en el hospital llevan con frecuencia catéteres intravasculares para monitorización o para la administración de fluidos, soluciones o medicación. Es probable que más del 80% del total de pacientes hospitalizados hayan llevado en algún momento un catéter intravascular. La Nutrición Parenteral (NPT) es una de las soluciones que se administra necesariamente a través de un catéter intravenoso.

Una de las principales complicaciones de los catéteres intravasculares es la infección relacionada con el mismo. Dicha infección puede ocurrir tanto en catéteres de corta duración como en los de larga duración. Por tanto, es una típica infección nosocomial aunque no exclusivamente, porque puede acontecer en pacientes que sean portadores de catéteres venosos domiciliarios.

Los catéteres pueden clasificarse según diversas características, como se muestra en la Tabla I. Añadir que las cánulas cortas solo son causa de infección relacionada con catéter de forma excepcional, siendo en ellas muy frecuente la flebitis química causada por los líquidos de infusión.

Revisaremos los métodos diagnósticos y el manejo de estas infecciones, mencionando especialmente las peculiaridades que presentan cuando dicho acceso venoso se emplea para la administración de NPT.

## >> DEFINICIONES

La infección relacionada con el catéter incluye tres entidades: colonización/infección del catéter, infección del punto de entrada y bacteriemia relacionada con el catéter (BRC). De todas ellas, la BRC es sin duda la entidad de mayor trascendencia por la gravedad y el posible impacto sobre el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, los catéteres intravasculares son la primera causa de bacteriemias nosocomiales en el Hospital<sup>1</sup> y en concreto en las Unidades de Cuidados Intensivos<sup>2</sup>.

Los datos clínicos son poco útiles para el diagnóstico de BRC por su baja sensibilidad y especificidad. Así, el dato clínico más frecuente es la fiebre, que puede ir o no acompañada de escalofríos y que, aunque es muy sensible, su especificidad

es muy baja. Por el contrario, la salida de contenido purulento a través del punto de entrada tiene una elevada especificidad pero carece de sensibilidad.

Por tanto, junto con los signos clínicos de infección, que son indispensables en especial para el diagnóstico de BRC, se requiere la confirmación microbiológica.

Las definiciones, adaptadas de diversos autores<sup>3,4,5,6,7</sup>, se muestran en la Tabla II.

## >> INCIDENCIA

Conocer la epidemiología y la incidencia de la infección relacionada con los catéteres es difícil, puesto que, prácticamente, los sistemas de vigilancia solo recogen la BRC y no contemplan las infecciones locales. La incidencia de la BRC varía considerablemente dependiendo del tipo de Hospital (superior en Hospitales de tercer nivel), del Servicio en cuestión y, por tanto, del tipo de paciente ingresado<sup>1</sup>.

A la hora de referirse al número de BRC, se debe expresar en número de episodios por 1.000 días de catéter y no como número de episodios por 1.000 pacientes ingresados o como un porcentaje de catéteres colocados. Al hacerlo por 1.000 días de catéter se contempla solo a los pacientes que eran portadores de dichos dispositivos intravenosos y todos los días que los poseían y, por tanto, estaban en riesgo de desarrollar una BRC.

En cualquier caso, la incidencia de BRC varía considerablemente dependiendo del tipo de paciente. En general, se acepta que las tasas más elevadas ocurren en las Unidades de Quemados, con tasas de hasta 30,2 casos por 1.000 días de catéter. En el sistema de vigilancia del CDC americano, la tasa de BRC en diversas UCI oscila desde 2,8 episodios por 1.000 días de catéter en una Unidad de Postoperatorio Cardiovascular a 30 casos por 1.000 días de catéter en la Unidad de Quemados<sup>8,9</sup>. Por el estudio ENVIN conocemos que la tasa de BRC en las UCI españolas se sitúa en torno a cuatro episodios por 1.000 días de catéter. De igual modo, en un estudio multicéntrico español sobre catéteres que se emplean para administración de NPT, desarrollaron BCR el 5,9% de los casos, con una tasa de 4,4 episodios por 1.000 días de catéter<sup>10</sup>.

**Tabla I. TIPOS DE CATÉTERES: TERMINOLOGÍA**

<p><b>Según el vaso en el que está insertado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Venoso periférico.</li> <li>- Venoso central.</li> <li>- Catéter de Swan-Ganz.</li> <li>- Arterial.</li> </ul> <hr/> <p><b>Según su duración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corta/ media duración: menos de 30 días.</li> <li>- Larga duración: más de 30 días.</li> </ul> <hr/> <p><b>Según el lugar de inserción</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yugular.</li> <li>- Subclavia.</li> <li>- Femoral.</li> <li>- Periférico.</li> <li>- Catéter central insertado periféricamente.</li> </ul>	<p><b>Según su trayecto en la piel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No tunelizado.</li> <li>- Tunelizado.</li> </ul> <hr/> <p><b>Según el revestimiento del catéter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impregnado con heparina.</li> <li>- Impregnado con antisépticos.</li> <li>- Impregnado con antibióticos.</li> </ul> <hr/> <p><b>Según el número de luces</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una luz.</li> <li>- Dos luces.</li> <li>- Tres luces.</li> </ul>
--	---

**Tabla II. DEFINICIONES**

Término	Definición
<b>Flebitis</b>	- Induración o eritema con calor y dolor en el punto de entrada y a veces visible en el trayecto del catéter.
<b>Infección del punto de entrada</b>	- Clínicamente documentada: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter: enrojecimiento, induración, calor y salida de material purulento. - Microbiológicamente documentada: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter más un cultivo (semi)cuantitativo de la punta del catéter pero sin bacteriemia concomitante.
<b>Colonización</b>	- Colonización del catéter: aislamiento significativo en la punta del catéter (cultivo cuantitativo o semicuantitativo) o en la conexión ( <i>hub</i> ) sin que existan signos clínicos de infección en el punto de entrada del acceso vascular ni signos clínicos de sepsis.
<b>Bacteriemia relacionada con catéter</b>	Podemos diferenciar cuatro situaciones: - <u>Bacteriemia (o funguemia) relacionada con catéter (diagnóstico tras la retirada del mismo)</u> : aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en un hemocultivo extraído de una vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta del catéter en un paciente con un cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección. - <u>Bacteriemia (o funguemia) relacionada con catéter (diagnóstico sin retirada de la línea venosa)</u> : episodio de sepsis sin otro foco aparente en el que se aísla en hemocultivos simultáneos cuantitativos una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través del catéter con respecto a la obtenida por venopunción, o bien un tiempo diferencial positivo en el hemocultivo (resultado positivo del hemocultivo extraído a través del catéter se obtiene al menos dos horas antes que el resultado positivo obtenido por venopunción). - <u>Bacteriemia (o funguemia) probablemente relacionada con catéter</u> : en ausencia de cultivo de catéter, episodio de bacteriemia cuya sintomatología desaparece a las 48 horas de la retirada de la línea venosa y sin que exista otro foco aparente de infección. - <u>Bacteriemia (o funguemia) relacionada con los líquidos de infusión</u> : aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en el hemocultivo extraído percutáneamente y sin otro foco identificable del episodio.

La incidencia en UCI pediátricas de infección en catéteres venosos centrales es superior, situándose en torno a 15 casos de BRC por 1.000 días de catéter<sup>11</sup>. En el caso de NPT domiciliaria, donde se utilizan generalmente catéteres tunelizados, la incidencia de bacteriemia relacionada con catéter es menor y se sitúa por debajo de 0,85 episodios por 1000 días de catéter<sup>12</sup>.

## >> ETIOPATOGENIA

Las bacterias pueden alcanzar la corriente sanguínea por las siguientes vías<sup>13</sup>:

1. Infección a partir del punto de entrada en la piel y migración posterior a través del espacio entre la piel y el catéter por su superficie externa (exoluminal).
2. Infección a partir del punto de entrada en la piel y migración posterior a través del interior del propio catéter (intraluminal).
3. Contaminación del líquido de infusión.
4. Los pacientes portadores de catéteres en los que coexista algún foco séptico con bacteriemia asociada están expuestos a un mayor riesgo de sufrir infección del catéter. El recubrimiento de fibrina, en caso de coincidir en el tiempo con una bacteriemia transitoria, puede facilitar la colonización del catéter, perpetuando así el estado séptico del paciente y dando lugar a nuevos episodios de bacteriemia.

La mayoría de los autores conceden la mayor importancia a la vía exoluminal cuando la BRC ocurre en catéteres de corta duración (primera semana), mientras que la vía endoluminal predomina en los casos de catéteres de media o larga duración (más de una semana).

## >> MICROBIOLOGÍA

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia en la sepsis por catéter son *Staphylococcus coagulasa negativos* (*S. epidermidis* principalmente), que en todas las series ocasionan el 50% de todos los episodios. Otros gérmenes implicados son *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram-negativos (enterobacterias, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas spp*), *Enterococcus spp* y *Candida spp*. En los casos de pacientes con NPT es especialmente típico el aislamiento de *Candida spp*. Igualmente, podemos

afirmar que el empleo de NPT es un factor de riesgo para el desarrollo de candidemias<sup>14,15</sup>.

*Staphylococcus epidermidis* se encuentra habitualmente en la piel y está especialmente capacitado para colonizar catéteres vasculares, ya que segrega una sustancia adherente que forma una capa denominada *biofilm*, que facilita su unión a las superficies plásticas y finalmente las recubre, protegiéndolas de los mecanismos defensivos del huésped y favoreciendo su multiplicación<sup>16</sup>. Otros patógenos como *Candida spp* también producen este *biofilm*, lo cual es un mecanismo de defensa del patógeno que dificulta su erradicación.

Sólo un reducido porcentaje de colonizaciones del catéter por *S. epidermidis* dan lugar a bacteriemia. La colonización por organismos más invasivos, como *S. aureus*, *Candida spp*, enterobacterias o *Pseudomonas spp*, se asocia a bacteriemia en más del 50% de los casos. Hay que decir que tras la inserción todos los catéteres se colonizan por gérmenes, como se demuestra por microscopía electrónica<sup>17</sup>.

## >> FACTORES DE RIESGO

Varios factores se han relacionado con un aumento del riesgo de sufrir una bacteriemia por catéter<sup>5,18</sup>. Pueden clasificarse en dos grupos: los derivados del catéter y los relacionados con el propio paciente (Tabla III). Posteriormente hablaremos de la NPT como un factor de riesgo de infección del catéter.

**Lugar de inserción.** Los catéteres periféricos tienen habitualmente un menor riesgo de complicaciones infecciosas. Se ha sugerido que los catéteres localizados en la vena femoral tienen el mayor índice de infección que los insertados en otras localizaciones<sup>19</sup>. Un abordaje posterior del acceso yugular en comparación con el tradicional acceso central parece también asociarse a una menor tasa de infecciones. De manera general, podemos afirmar que la cateterización de la vena subclavia se asocia a un menor número de complicaciones infecciosas.

**Duración de la cateterización y uso** (nutrición parenteral total). La cateterización prolongada es uno de los factores de riesgo más importantes para la infección por catéter<sup>20</sup>.

**Material/composición.** Los catéteres de silicona y poliuretano son menos trombogénicos que los

**Tabla III.** FACTORES DE RIESGO DEL PACIENTE PARA DESARROLLO DE BRC

1. Menores de un año.
2. Pacientes neutropénicos.
3. Empleo de quimioterapia.
4. Enfermedad de base.
5. Existencia de un foco infeccioso en la vecindad.
6. Bacteriemia en el momento de la implantación del catéter.

de cloruro de polivinilo, ya que dificultan la adhesión bacteriana, y si disponen de recubrimiento antibiótico o antiséptico se asocian a un menor índice de colonización e infección. Si se usa sulfadiacina argéntica y clorhexidina, la colonización es dos veces menor y la posibilidad de bacteriemia disminuye al menos cuatro veces.

**Número de luces.** La influencia del número de luces del cateter también es controvertida: para algunos autores, aunque no para otros, los catéteres de triple luz se asociarían a un mayor índice de infección que los de una única luz.

**Tunelización del catéter.** Los catéteres tunelizados se emplean para mantenerlos durante largos periodos de tiempo. Son los que suelen emplearse en caso de NPT domiciliaria. La tunelización del catéter reduce claramente la incidencia de infecciones<sup>21</sup>.

**Otros.** Las manipulaciones frecuentes son otro factor de riesgo de gran importancia. Los factores que favorecen la multiplicación de los microorganismos en el punto de entrada aumentan el riesgo de desarrollar una infección relacionada con el catéter. El uso de coberturas de plástico transparente crea un microambiente caliente y húmedo en el punto de inserción, favoreciendo la proliferación bacteriana, al igual que el uso de desinfectantes contaminados. Por lo tanto, la colonización de la piel es un predictor importante de la infección del catéter y la aplicación de desinfectantes tópicos reduce la tasa de infección.

### NPT como factor de riesgo

Los catéteres centrales, que se destinan a la nutrición parenteral, se asocian a un mayor por-

centaje de desarrollo de bacteriemia y/o infección local<sup>4</sup>. Existen diversas teorías que pueden explicar esta mayor incidencia cuando se infunde NPT a través del catéter. La hiperglucemia es un factor conocido que altera los mecanismos de defensa y se asocia a una mayor tasa de infecciones en pacientes hospitalizados. Se ha postulado que puede ser una de las causas que explican la mayor frecuencia de infección de los catéteres que se destinan a NPT. Sin embargo, un estudio reciente demostró que, si bien la hiperglucemia mantenida era más frecuente en los pacientes que recibían NPT, la misma no fue un factor independiente asociado al desarrollo de BRC<sup>14</sup>. La existencia de un equipo de profesionales dedicado al manejo de los catéteres a través de los cuales se infunde NPT se asocia a una menor incidencia de complicaciones infecciosas<sup>22</sup>, lo que pone de manifiesto la importancia del manejo adecuado de los mismos como parte de una estrategia dirigida a reducir complicaciones.

Por otro lado, la administración de emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral se ha relacionado con un mayor riesgo de bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativo* en neonatos<sup>23</sup>. En general, parece que los beneficios del aporte de lípidos superan ampliamente los posibles efectos adversos sobre la inmunidad. Además, estos efectos deletéreos son controvertidos y están asociados sobre todo con las mezclas basadas en ácido linolénico<sup>24</sup>. Hoy en día se dispone de nuevas formulaciones con diferentes cantidades de ácido oleico, triglicéridos de cadena media y ácidos grasos de la serie n-3. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado que el empleo de alguna de estas nuevas formulaciones lipídicas se asocie a una menor tasa de BRC.

## >> DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico de la BRC se realiza basándose en criterios microbiológicos, que en ningún caso alcanzan una sensibilidad y una especificidad del 100%. En general, podemos afirmar que cuando los métodos microbiológicos aumentan su sensibilidad y su especificidad, lo hacen a expensas de técnicas más engorrosas y de mayor costo, lo que hace que no estén al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos de Microbiología.

La simple retirada de un catéter infectado puede ser suficiente para que desaparezca la fiebre, y constituir este hecho una evidencia indirecta de infección, pero la confirmación de que una bacteriemia corresponde a una infección por catéter se basa en la demostración de la presencia del germen responsable en el catéter sospechoso. El diagnóstico se realizaba mediante la retirada del catéter y su posterior procesamiento microbiológico. Actualmente existen métodos alternativos que no requieren la retirada previa del mismo, como se resumen en la Figura 1. Solamente en caso de sospechar una bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión hay que incluir la toma de muestras de dicho líquido de infusión en el diagnóstico de un episodio de BRC.

### Métodos microbiológicos con retirada del catéter

La retirada de un catéter debe realizarse atendiendo a unas estrictas normas de asepsia, tanto en la desinfección de la piel y el uso de guantes estériles, como en la posterior manipulación del catéter. Solo de este modo podrán interpretarse correctamente los resultados microbiológicos. Se han utilizado varios segmentos del catéter para el diag-

nóstico de la infección, pero los más útiles son la punta y la conexión. El cultivo de la punta (4-5 cm del extremo distal) es el de mayor rendimiento.

#### 1. Cultivo cualitativo:

El cultivo cualitativo en caldo nos orientará sobre la flora presente en el catéter, pero no nos sirve para diferenciar una simple colonización de una verdadera infección; y por tanto no nos permite afirmar que el catéter es el responsable de la infección. Actualmente, no se recomienda su uso en la práctica clínica.

#### 2. Cultivo semicuantitativo de la punta:

Las técnicas cuantitativas se han introducido para diferenciar la mera colonización de la verdadera infección. El método más utilizado, por su sencillez y rentabilidad, consiste en el cultivo de los microorganismos que se desprenden de la superficie externa del catéter al rodarlo varias veces en una placa de agar. Éste es el reconocido método semicuantitativo de Maki, que permite diferenciar entre infección (recuento superior a 15 unidades formadoras de colonias -ufc-) o simple colonización (recuento menor a 15 ufc)<sup>25</sup>.

Algunos estudios realizados con un gran número de catéteres venosos centrales han demostrado que recuentos de menos de 15 ufc pueden ser considerados como significativos al estar asociados a bacteriemias relacionadas con el catéter. Actualmente se considera que un recuento de 5 ufc en CVC tiene valor, y debe ser considerado, sobre todo si se acompaña de síntomas clínicos. La disminución del umbral de positividad de la prueba de 15 a 5 ufc pue-

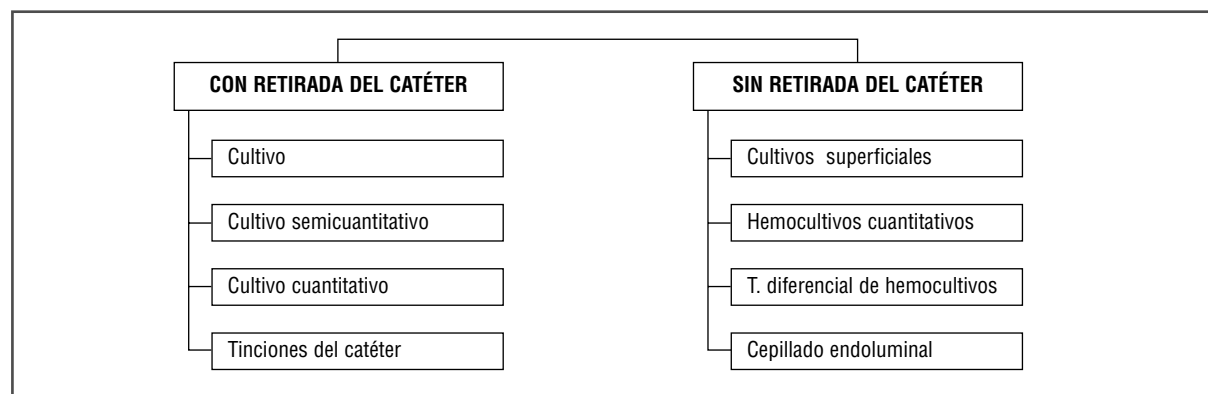


FIGURA 1.

de mejorar la sensibilidad, sin embargo esta cifra disminuye su especificidad. Este método tiene el inconveniente de no valorar la superficie interna del catéter, con lo que algunas infecciones que progresan por vía endoluminal a partir de contaminaciones de la conexión, pueden no detectarse. Esto puede ser un problema especialmente en los catéteres de larga duración, que suele ser el caso de aquéllos que se emplean para la administración de NPT.

### 3. Cultivos cuantitativos:

Cleri y cols.<sup>26</sup> en 1980 desarrollaron una técnica cuantitativa que combina el cultivo de la superficie exoluminal con el de la endoluminal, mediante lavados sucesivos de la luz del catéter con caldo de cultivo. Estos autores establecieron el dintel superior a 1.000 ufc como definitorio de infección por catéter, lo cual fue avalado por estudios posteriores.

En 1990, Brun-Buisson y colaboradores simplificaron ésta técnica de Cleri introduciendo el segmento del catéter en un tubo con 1 mL de agua destilada estéril<sup>27</sup>. Tras agitar, se procede a sembrar en una placa de agar sangre. Se ha establecido para esta técnica el punto de corte en más de 1.000 ufc/mL. Posteriormente se ha descrito un tercer método cuantitativo mediante sonicación del catéter, siendo igualmente el punto de corte de más de 1.000 ufc.

Se ha discutido mucho sobre la superioridad de las técnicas cuantitativas sobre la tradicional técnica de Maki, por su mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de bacteriemia por catéter con retirada del mismo. Bouza y colaboradores han demostrado recientemente que el cultivo semicuantitativo de Maki tiene similar rentabilidad que los cultivos cuantitativos tanto para el diagnóstico de colonización como para el de bacteriemia por catéter y sin reducirse su utilidad en el caso de catéteres de larga duración<sup>28</sup>.

### 4. Tinciones del catéter:

Varios métodos rápidos basados en el estudio microscópico de la tinción del catéter por el método de Gram o de la naranja de acridina contribuyen al diagnóstico precoz de que el catéter retirado está infectado. No obstante, estos métodos precisan una lectura detenida y laboriosa y son menos sensibles y específicos.

## Métodos microbiológicos sin retirada del catéter

La decisión de retirar un catéter puede ser comprometida en determinados pacientes. El desarrollo de técnicas diagnósticas que permitan la conservación del catéter, con ciertas garantías, es de suma importancia por dos razones: la primera es que el 70%-80% de los catéteres retirados por sospecha clínica tienen el cultivo negativo y por lo tanto se han retirado innecesariamente, y la segunda es que el tratamiento antibiótico a través del propio catéter infectado ha demostrado ser eficaz en determinados pacientes. Estas técnicas pueden clasificarse en dos grupos:

#### 1. Cultivos y tinciones superficiales:

Combinan la tinción de Gram y el cultivo de un frotis de la piel que rodea el punto de inserción del catéter, con la tinción de Gram y el cultivo del interior de las conexiones. Diversos estudios han demostrado que los cultivos superficiales de piel, segmento subcutáneo y conexión tienen un elevado valor predictivo negativo<sup>29,30</sup>. En otras palabras, si ambos cultivos son negativos se puede descartar en la mayoría de los casos la existencia de bacteriemia asociada a catéter, evitando de esta forma la retirada innecesaria de gran número de vías.

#### 2. Hemocultivos cuantitativos:

Este método se basa en que el número de ufc/mL de la sangre obtenida a través de un catéter infectado es mayor que el número de ufc/mL en la sangre extraída de una vena periférica. Un cociente superior a 5 entre los recuentos de ambos hemocultivos es muy indicativo de bacteriemia asociada a catéter<sup>6,31</sup>. Igualmente, un recuento aislado de más de 100 ufc/mL en el hemocultivo cuantitativo obtenido a través del catéter, en presencia de un hemocultivo cuantitativo positivo a través de una vena periférica, es altamente sugestivo de bacteriemia por catéter<sup>32</sup>.

#### 3. Tiempo diferencial de hemocultivo.

Debe disponerse de hemocultivos automatizados de monitorización continua. En una serie realizada en pacientes oncológicos se observó que una diferencia >120 minutos entre la positividad del hemocultivo obtenido a través del

catéter venoso con respecto al extraído de una vena periférica pareado, es altamente sensible y específico para el diagnóstico de BRC<sup>33</sup>. Ambas muestras deben tomarse simultáneamente y la diferencia de tiempo de ambas extracciones no debe superar los 15 minutos. Esta técnica ha sido validada para catéteres de larga y corta duración, pero la especificidad se reduce de forma relevante en los pacientes que recibían antibióticos<sup>34</sup>.

La mayor limitación de estas dos últimas técnicas es la imposibilidad en ocasiones de extraer sangre a través del catéter. Se acepta una mayor rentabilidad del hemocultivo cuantitativo y hay que admitir que ninguna de ellas ha sido específicamente evaluada en catéteres empleados para administrar NPT.

#### 4. Cepillado endoluminal:

Consiste en introducir un cepillo montado sobre una guía metálica capaz de progresar hasta la punta del catéter para realizar la toma de la muestra. Su utilidad en la práctica clínica es muy limitada.

## >> TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico por vía intravenosa debe iniciarse precozmente si se sospecha una BRC, especialmente si se asocia a sepsis grave y *shock* séptico. En estos casos debe administrarse antibioterapia de amplio espectro y procederse a la retirada del catéter sospechoso.

La elección de los antimicrobianos dependerá de los factores de riesgo, de la situación clínica y de los datos epidemiológicos locales<sup>20</sup>. De cualquier manera, en el caso de sospecha de BRC deben cubrirse empíricamente los cocos Gram-positivos resistentes a los beta-lactámicos. La primera opción para *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) (excepcionalmente son susceptibles a meticilina) y para *S. aureus* resistentes a meticilina es vancomicina, siendo teicoplanina o linezolid alternativas válidas<sup>35</sup>. La duración del tratamiento no está bien definida, sin embargo 5-7 días de tratamiento pueden ser suficientes en bacteriemias por SCN en pacientes no portadores de prótesis. En *S. aureus* sensibles a meticilina el tratamiento de elección es cloxacilina en dosis de 2 g/4 h, siendo una alternativa la cefazolina en dosis de 1-2 g/8 h. No se han publicado estudios

prospectivos y aleatorizados que definan con exactitud la duración del tratamiento en las BRC por *S. aureus*. En el caso de *S. aureus* y *Enterococcus spp* la antibioterapia debe mantenerse 14 días, ya que ciclos más cortos se asocian a recidivas y a complicaciones tardías. En la infección fúngica, fluconazol es una alternativa en caso de candidemia por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parasilopsis*. En caso de *shock* séptico o aislamiento de *C. glabrata* o *C. krusei* deben emplearse otras alternativas como anfotericina B en formulación lipídica, voriconazol o caspofungina. Caspofungina pertenece a una nueva familia (equinocandinas) que no presenta resistencias cruzadas con azoles y tiene una baja incidencia de efectos adversos, por lo que algunos autores lo sitúan como tratamiento de elección en caso de *shock* séptico<sup>36</sup>.

**Tratamiento local:** una de las opciones de tratamiento la constituye el sellado interno de los catéteres con soluciones de antibióticos<sup>6</sup>. Esta técnica conocida como *antibiotic-lock* se emplea con el objeto de evitar la retirada del catéter, y es una alternativa válida en los catéteres de larga duración que se emplean para NPT. Consiste en rellenar, después de su uso, el espacio muerto del catéter con una solución de antibiótico que contiene el agente elegido. Se debe mantener sellado al menos durante 12 horas, extrayéndose posteriormente el volumen infundido para volver a utilizar dicha vía. Se emplea generalmente en combinación con tratamiento antibiótico por vía sistémica. Se han utilizado con éxito en el sellado diferentes agentes antimicrobianos, como vancomicina, cefazolina, clindamicina, rifampicina, aminoglucósidos o fluorquinolonas en concentración de 1-5 mg/mL. Ocasionalmente, se han administrado fluconazol o anfotericina B para el tratamiento de infecciones por *Candida spp*, si bien el fallo terapéutico suele ser la norma en caso de funguemia. La duración media de esta técnica debe ser de 14 días y se ha demostrado especialmente útil en el caso de *Staphylococcus* coagulasa negativo y en pacientes con NPT domiciliaria<sup>37,38</sup>. El impacto de la misma en la epidemiología de la resistencia a antimicrobianos aún no ha sido evaluado.

## >> REFLEXIÓN

Las infecciones del catéter y en concreto la BRC es una complicación frecuente en los pacientes portadores de accesos venoso para la NPT. Los catéteres tunelizados que se emplean para man-



tenerlos durante periodos prolongados y que suelen emplearse en caso de NPT domiciliaria reducen la incidencia de estas infecciones. El método diagnóstico más utilizado en la práctica clínica, por su sencillez y rentabilidad, es el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter según la técnica de Maki, acompañado de un hemocultivo positivo al mismo germen y extraído por venopunción directa. La elección de los antimicrobianos dependerá de los factores de riesgo, de la situación clínica y de los datos epi-

demiológicos locales. En cualquier caso, si existe sospecha de BRC deben cubrirse empíricamente los cocos Gram-positivos resistentes a los betalactámicos. No debemos olvidar la elevada frecuencia de candidemia en estos pacientes, e iniciar tratamiento antifúngico, está especialmente indicado en caso de inestabilidad hemodinámica, en cuyo caso es mandataria la retirada del catéter. Una vez obtenidos los resultados de los cultivos debemos ajustar la antibioterapia a los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 1-8.
2. Rello J, Ricart M. Nosocomial bacteriemia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 90-98.
3. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
4. Reed CR, Sessler CN, Gluaser FL, Phelan BA. Central venous catheter infections: concepts and controversies. *Intensive Care Med* 1995; 21: 177-183.
5. Pearson ML. Guidelines for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 438-473.
6. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-1272.
7. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger P, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1281-1307.
8. Legras A, Malvy D, Quinoiux AI, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1040-1046.
9. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infections. *Ann Intern Med* 2000; 132: 641-648.
10. Bonet A, Grau T. Estudio multicéntrico de incidencia de las complicaciones de la nutrición parenteral total en el paciente grave. Estudio ICOMEP 1ª parte. *Nutr Hosp* 2005; 20: 268-277
11. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, et al. Risk assessment and standardized nosocomial infection rate in critically ill children. *Crit Care Med* 2000; 28: 2069-2075.
12. Irenton-Jones C, DeLegee M. Home parenteral nutrition registry: a five-year retrospective evaluation of outcomes of patients receiving home parenteral nutrition support. *Nutrition* 2005; 21: 156-160
13. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004; 30: 62-67.
14. Beghetto MG, Victoio J, Teixeira L, de Azevedo MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. *JPEN* 2005; 29: 367-373.
15. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 325-331.
16. Vogel L, Sloos JH, Spaarhagen J, et al. Biofilm production by *Staphylococcus epidermidis* isolates associated with catheter related bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 39-141.
17. Raad II, Costerton W, Sabharwal U, et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 168: 400-407.
18. Trautner BW, Darauiche RO. Catheter-associated infections. *Arch Inter Med* 2004; 164: 842-850.
19. Merrer J, DeJonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 700-707.
20. Sierra R, Ramírez A. Bloodstream infections in patients with total parenteral nutrition. En: Rello J, Kollef M, Díaz E, Rodríguez A (ed). *Infectious Disease in Critical Care*. Berlin: Springer 2007: 303-312.

21. Santarpia I, Pasanisi F, Alfonsi L, et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002; 21: 207-211.
22. Dimick JB, Swoboda S, Talamini MA, et al. Risk of colonization of central venous catheters: catheters for total parenteral nutrition vs other catheters. *Am J Crit Care* 2003; 12: 328-335.
23. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990; 323: 301-308.
24. Garnacho-Montero, Shou J, Ortiz-Leyba C, et al. Lipids and immune function. *Nutr Hosp* 1996; 11: 230-237.
25. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-1309.
26. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture for intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980; 141: 781-786.
27. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legran P, et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis; critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987; 147: 873-877.
28. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, et al. A prospective, randomised, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1096-1100.
29. León M, García M, Herranz MA, et al. Rentabilidad diagnóstica de la tinción de Gram de la piel pericatóter y conexión en la predicción de la bacteriemia relacionada con catéter intravascular. *Enf Infec Microbiol Clin* 1998; 16: 214-218.
30. Fortum J, Pérez-Molina JA, Asensio A, et al. Semiquantitative culture of subcutaneous segment for conservative diagnosis of intravascular catheter-related infection. *JPEN* 2000; 24: 210-214.
31. Sadfar N, Fine JP, Maki DC. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142: 451-466.
32. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 403-407.
33. Blot F, Nitemberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071-1077.
34. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential Time to Positivity: A Useful Method for Diagnosing Catheter-Related Bloodstream Infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 18-25.
35. Olaechea Astigarraga P, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, et al. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007 (en prensa).
36. Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 447-463.
37. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, et al. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related-sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN* 1988; 12: 185-189.
38. Fortúm J, Grill F, Martín-Dávila P, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 816-821.

[ r e v i s i ó n ]

## Genética de la obesidad humana

Ángel Gil Hernández\*, Concepción María Aguilera García\*, Mercedes Gil Campos\*\*.

\*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Granada; \*\*Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

### Palabras clave

Expresión génica,  
genes,  
inflamación,  
obesidad,  
polimorfismo

### >> RESUMEN

Alrededor de 250 millones de personas, aproximadamente el 7% de la población mundial, son obesas, y dos o tres veces más presentan sobrepeso. La prevalencia de la obesidad aumenta de forma alarmante, especialmente en los países desarrollados y en vías de desarrollo, y en las zonas urbanas. Asimismo, la prevalencia de obesidad en la infancia crece de manera exponencial. Está bien documentado que los cambios en los hábitos de vida, especialmente el consumo de alimentos energéticamente densos y de raciones alimenticias de tamaño grande, junto con la disminución del ejercicio físico, constituyen una de las primeras causas de obesidad. Sin embargo, la etiología genética de la obesidad es un hecho bien probado. Una pequeña proporción

de obesidad, alrededor del 5%, se debe a la existencia de mutaciones en genes únicos (obesidad monogénica), así como a la de algunos síndromes mendelianos de escasa incidencia en la población general. Sin embargo, la mayor parte de la población obesa deriva de la interacción de determinados polimorfismos génicos con el medio ambiente. Así, se han descrito alrededor de 130 genes relacionados con la obesidad y el número continúa creciendo. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético. El estado obeso se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado, derivado de la actividad de los adipocitos y de los macrófagos residentes y reclutados por el tejido adiposo. La alteración en la expresión de genes relacionados con la resistencia a la insulina y la inflamación del tejido adiposo contribuyen a explicar en gran medida la fisiopatología de la obesidad.

### >> ABSTRACT

About 250 million people, approximately 7% of the world population, are obese, and two to three times more are overweight. Obesity prevalence is dramatically increasing, especially in developed and developing countries, and in urban areas. Besides, pediatric obesity prevalence is exponentially increasing. It is well documented that lifestyles changes, especially in the consumption of energetically-dense foods and big size servings, together with decreased physical activity, constitute one of the main causes for

### Correspondencia:

Prof. Ángel Gil Hernández. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus de Cartuja. 18071 Granada. Tel: 958 246 139. Tel Móvil: 695 466 922. Fax: 958 248 960. E-mail: agil@ugr.es

obesity. However, the genetic basis of this pathology is well documented. A small proportion of obesity, about 5%, is due to the existence of single gene mutations (monogenic obesity), as well as to some of the Mendelian syndromes, with low incidence in the general population. However, most of the obese population derives from the interaction of certain gene polymorphisms with the environment. Thus, about 130 obesity-related genes have been described and their number is still growing. Among the genes implicated in the etiology of obesity are genes codifying for peptides with a signaling function for hunger and satiety, genes implicated in adipocyte growth and differentiation, metabolic genes, and genes implicated in energy waste control. The obese state is characterized by a low-level inflammatory state derived from the adipocytes activity and resident macrophages and macrophages recruited by the fat tissue. The alteration of the expression of genes related with insulin resistance and the inflammation of the fat tissue greatly contribute to explain the pathophysiology of obesity.

## >> INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja y de origen multifactorial, caracterizada por el aumento excesivo de masa corporal y, particularmente, de la masa grasa. La obesidad representa una de las patologías más importantes para la salud pública, siendo el exceso de peso corporal el sexto riesgo más importante que contribuye al desarrollo de enfermedad en el mundo<sup>1,2</sup>. La contribución ambiental al desarrollo de la obesidad está muy bien documentada<sup>2</sup>. Sin embargo, el fuerte componente genético de la obesidad se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios<sup>3-6</sup>. Un metaanálisis que sintetiza los resultados de varios de ellos sugiere que aproximadamente el 50%-70% de la variación en el índice de masa corporal (IMC) es atribuible a diferencias genéticas<sup>7</sup>. Una pequeña proporción de obesidad, alrededor del 5%, se debe a la existencia de alteraciones monogénicas, así como de algunos síndromes de escasa incidencia en la población general<sup>5,6,8</sup>. Actualmente, se considera que la causa mayoritaria de la obesidad es la interacción ambiental en individuos con haplotipos de genes susceptibles o candidatos de obesidad<sup>6</sup>.

El objetivo de la presente revisión es considerar algunos aspectos epidemiológicos y actualizar los conocimientos de la genética de la obesidad humana, ofreciendo los resultados más relevantes publicados recientemente en la literatura científica, especialmente aquellos derivados de los estudios de escaneo de polimorfismos amplios del genoma humano.

## >> PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad está aumentando rápidamente en la mayor parte de los países,

alcanzando proporciones epidémicas, especialmente en quienes han cambiado sus hábitos hacia una forma de vida occidental<sup>9</sup>. Actualmente, existen en todo el mundo más de 1.100 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 312 millones son obesos<sup>9</sup>. Además, al menos 155 millones de niños tienen sobrepeso o son obesos según la IOFT (*International Obesity Task Force*) de la organización mundial de la salud (OMS). Esta última ha revisado la definición de obesidad para ajustar las diferencias étnicas y considera que la prevalencia de obesidad alcanza la cifra de 1.700 millones de sujetos en el mundo<sup>1</sup>. Durante los últimos 20 años, las proporciones de obesidad no sólo han aumentado en los países desarrollados sino que se han triplicado en los países en vías de desarrollo que han adoptado un estilo de vida occidental, caracterizado por una menor actividad física y un consumo excesivo de alimentos energéticamente densos y baratos<sup>2,9</sup>. Se ha estimado que en 2002 la prevalencia de sujetos mayores de 15 años con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> era del 5,7% para los hombres y del 9,4% para las mujeres y que aumentará hasta el 8,0% y el 12,3% en el año 2010, respectivamente<sup>10</sup>.

En particular, la prevalencia de la obesidad infantil está creciendo de forma alarmante en los países desarrollados, y ha alcanzado también a los países en vías de desarrollo. En la mayoría de los países, la obesidad infantil ha aumentado en la última década como consecuencia de un entorno caracterizado por la fácil disponibilidad de alimentos baratos ricos en calorías combinado con un estilo de vida cada vez más sedentario. Recientemente, se ha revisado la tendencia mundial de la obesidad infantil, en poblaciones en edad escolar de 25 países y en edad preescolar de

42 países, y se ha observado que la prevalencia de sobrepeso infantil ha aumentado más dramáticamente en países económicamente desarrollados y en poblaciones urbanizadas<sup>11</sup>. En Europa, la prevalencia del sobrepeso oscila desde el 12% en la República Checa y Holanda, hasta el 36% en Italia<sup>12</sup>.

En la población infantil y juvenil española (2-24 años), de acuerdo con los resultados del estudio enKid<sup>13</sup>, la prevalencia de la obesidad se estima en un 13,9% y la del sobrepeso en un 12,4%. En conjunto, sobrepeso y obesidad suponen el 26,3%. La obesidad es significativamente más prevalente en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%). En el grupo de varones, las tasas más elevadas se observaron entre los 6 y los 13 años. En las chicas, las tasas de prevalencia más elevadas se observaron entre los 6 y los 9 años<sup>13</sup>.

La prevalencia de obesidad en la población adulta española, de 25 a 64 años, se estima en un 15,5%, y es más elevada en mujeres (17,5%) que en varones (13,2%). El 0,79% de los varones y el 3,1% de las mujeres entre 25 y 60 años tienen una obesidad tipo II (IMC de 35-39) y el 0,3% de los varones y el 0,9% de las mujeres presentan una obesidad mórbida (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>)<sup>14</sup>. Datos provisionales del estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España)<sup>15</sup> muestran que en 14 años se ha producido un incremento del 34,5% en la prevalencia de obesidad, que ha pasado del 17,4% en 1992 a un 24% en 2006. Para la población mayor de 65 años se estima una prevalencia de la obesidad del 35% (un 30,9% en varones y un 39,8% en mujeres)<sup>16</sup>.

Los costes de salud han aumentado de forma paralela al aumento de la obesidad en los países desarrollados, estimándose que entre el 2% y el 7% de los costes totales se deben a la obesidad<sup>10</sup>. En los EE.UU., donde la prevalencia de sobrepeso de la población supera ya el 50%, los costes directos e indirectos de la obesidad se han estimado en 123.000 millones de dólares en 2001.

La prevalencia creciente de la diabetes tipo 2, de las enfermedades cardiovasculares y de algunos tipos de cáncer está estrechamente ligada a la obesidad. Así, alrededor del 90% de las diabetes tipo 2 es atribuible al exceso de peso y se estima que aproximadamente 197 millones de personas en el mundo tienen intolerancia a la glucosa y

síndrome metabólico (SM), y se espera que esta cifra aumente hasta 420 millones en el año 2025<sup>10</sup>. En consecuencia, la diabetes está emergiendo rápidamente como un problema de salud pública mundial que alcanzará proporciones de pandemia en tan solo unos años<sup>9,10</sup>. Por otra parte, se estima que el sobrepeso y la obesidad contribuyen al aumento de la hipertensión: 1.000 millones de personas tenían hipertensión en el año 2000 y se espera que esta cifra aumente hasta 1.560 millones en el año 2025<sup>17</sup>.

La obesidad está asociada al SM o al síndrome de resistencia a la insulina (SRI)<sup>18</sup>, caracterizado por hiperinsulinemia y resistencia periférica a la acción insulínica, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, disminución de HDLc y otras alteraciones asociadas a riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) como la hipertensión arterial<sup>18-21</sup>. Se ha descrito que la prevalencia de SM en jóvenes obesos es muy elevada, oscilando del 39% al 49,7% según las edades, y que el incremento en el IMC se asocia con un incremento en el riesgo de SM<sup>21</sup>. Asimismo, nuestro grupo de investigación ha descrito que niños españoles obesos en edad prepuberal (6-10 años) tienen una elevada resistencia insulínica; además el 53% de los niños obesos que son remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica desde las consultas de Medicina Primaria presentan características de SM<sup>22</sup>. En esta población existen ya biomarcadores que se relacionan con el riesgo de padecer ECV<sup>22,23</sup>.

## >> GENES CANDIDATOS DE OBESIDAD

Usualmente, la obesidad es una enfermedad compleja de naturaleza poligénica causada por la interacción de múltiples genes y el ambiente<sup>5,6</sup>. Está bien establecido que diversas mutaciones en varios genes que codifican proteínas implicadas en la regulación del apetito son responsables de alteraciones patológicas mendelianas cuyo fenotipo más obvio es la obesidad<sup>5,6,24</sup>. La dilucidación de las causas de algunas de estas formas de obesidad monogénica se ha beneficiado del clonado posicional de una serie de genes murinos entre los que se encuentran los de la leptina, el receptor de la leptina (LEPR), la carboxipeptidasa E y la proteína orexigénica agouti<sup>4,24</sup>. La manipulación genética dirigida ha hecho posible también establecer el papel regulador de moléculas tales como el receptor de la melanocortina

**Tabla I. GENES CAUSANTES DE OBESIDAD HUMANA DE TIPO MONOGÉNICO**

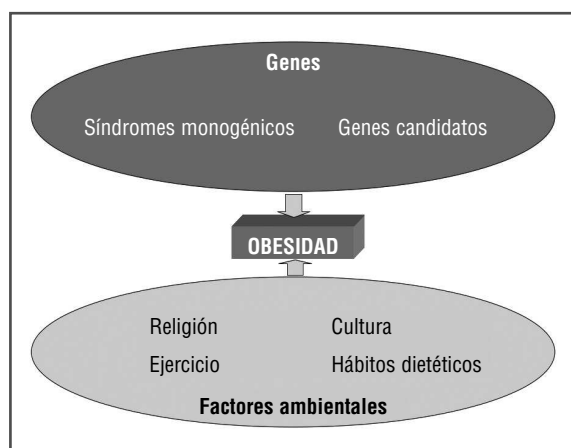
Nombre del Gen	Símbolo	Localización
Receptor 1 de la CRH	CRHR1	17q12-q22
Receptor de la leptina	LEPR	1p31
Proiomelanocortina	POMC	2p23.3
Subtilisina convertasa de la proproteína	PCSK1	5q15-q21
Homólogo de la proteína SM de <i>Drosophila</i>	SIM1	6q16.3-q21
Receptor 2 de la CRH	CRHR2	7p14.3
Leptina	LEP	7q31.3
Receptor 4 de la melanocortina	MC4R	18q22
Receptor 3 de la melanocortina	MC3R	20q13.2-q13.3
Receptor 24 acoplado a proteínas G	GPR	22q13.2

(MC4R)<sup>24</sup>. Estos descubrimientos fueron seguidos rápidamente por la identificación de formas recesivas monogénicas raras de obesidad humana causadas por mutaciones en los genes que codifican la leptina, el LEPR, la prohormona convertasa1 (una endopeptidasa implicada en el procesamiento de prohormonas tales como la insulina y la proiomelanocortina –POMC–) y la propia POMC<sup>6-8</sup> (Tabla I). Asimismo, se han descubierto varias formas relativamente frecuentes de obesidad (1%-6%) causadas por mutaciones en el gen que codifica para el MC4R<sup>25</sup>. Todas estas formas de obesidad se asocian a obesidad mórbida juvenil. Los mecanismos responsables del exceso de acumulación de grasa en estas formas de obesidad son desconocidos, aunque se sabe que comparten algunos hechos fisiopatoló-

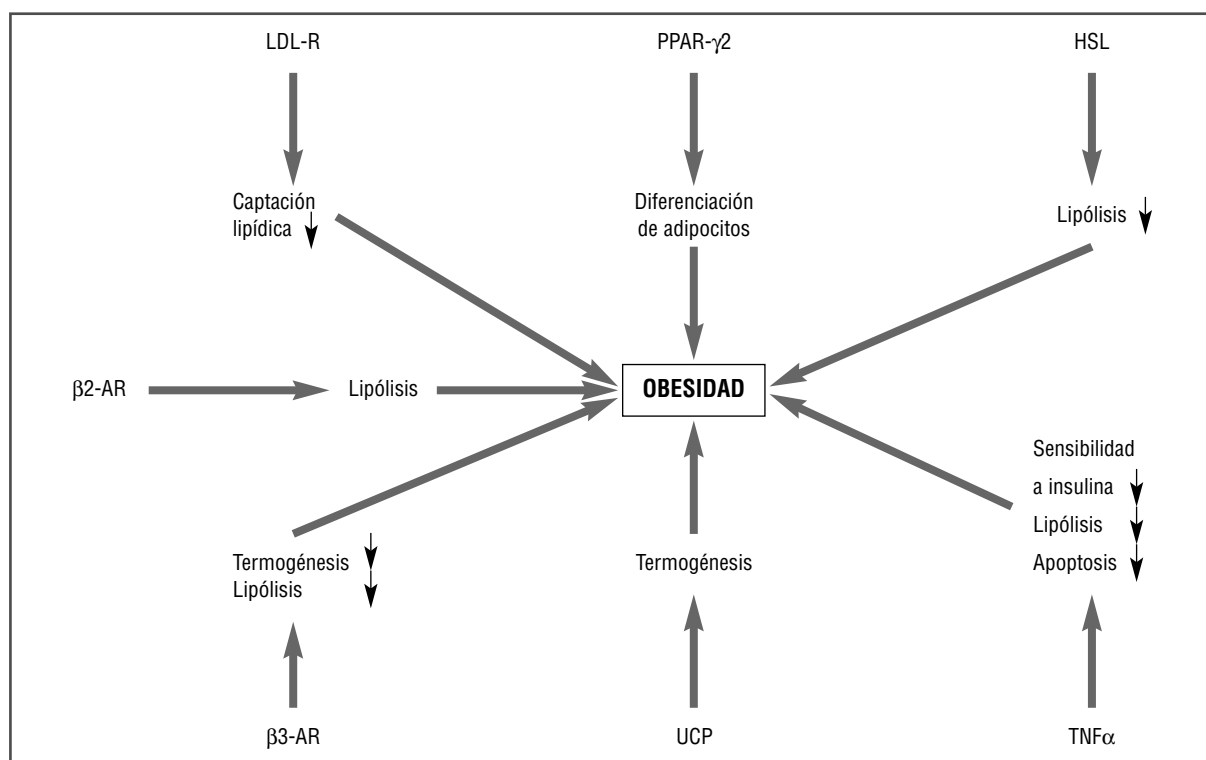
gicos semejantes a las formas genéticas de obesidad en ratones<sup>4,24</sup>.

Por otra parte, existen al menos 20 síndromes raros causados por defectos genéticos discretos o anomalías cromosómicas, tanto autonómicas como ligadas al cromosoma X, que se caracterizan por un fenotipo obeso; cuatro de estos síndromes, entre los que se encuentra el de Prader Willi, comparten disfunción hipotalámica, lo que implica al sistema nervioso central en el origen de la obesidad<sup>5,6,8</sup>.

A partir de análisis de segregación y de escaneo amplio del genoma humano se han obtenido una serie de resultados que hacen pensar que en la obesidad intervienen varios genes, que en combinación con el medio ambiente dan lugar a la aparición de obesidad<sup>3,6,26,27</sup>. Es decir, la obesidad, en la mayoría de los casos, es una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos, a través de la interacción con el medio ambiente, dan lugar a un depósito excesivo de grasa corporal (Fig. 1). Por tanto, es muy probable que no exista un solo tipo de obesidad, sino varios genotipos con fenotipos similares. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético<sup>8</sup> (Fig. 2).



**FIGURA 1.** Etiología de la obesidad.



**FIGURA 2.** Genes expresados en el tejido adiposo cuya alteración puede provocar obesidad HSL Lipasa hormono-sensible; PPAR $\gamma$ : receptores activados por proliferadores de peroxisomas de tipo gamma; UCP: proteínas desacoplantes de la fosforilación oxidativa; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

El tejido adiposo es un órgano de naturaleza no homogénea, derivado del tejido conectivo, especializado en la síntesis y almacenamiento de triacilgliceroles (lipogénesis) y en la liberación de ácidos grasos hasta la circulación sistémica (lipólisis). Mientras que el tejido adiposo marrón, muy escaso en los humanos, está especializado en la producción de energía, el tejido adiposo blanco está especializado en la captación de ácidos grasos a partir de los quilomicrones y VLDL plasmáticos, en la glicerolgénesis y lipogénesis a partir de glucosa en situación postprandial inmediata, y en la lipólisis en situación de ayuno<sup>28</sup>.

Tanto los genes que expresan receptores alfa-adrenérgicos como los beta-adrenérgicos, además de las enzimas relacionadas con las vías de la lipogénesis y la lipólisis, son genes candidatos relacionados con la etiología de la obesidad<sup>29</sup>. En 1995 se descubrió, en tres poblaciones independientes, que la mutación Trp 64Arg del receptor  $\beta$ 3-adrenérgico se asociaba con la presencia de sobrepeso y obesidad, así como con ciertas características del SM<sup>3,5</sup>. Este polimorfismo ha suscita-

do un enorme interés, ya que el receptor regula a través de las señales de transducción de membrana la expresión de las proteínas de desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (UCP) en el tejido adiposo<sup>30</sup>. Este efecto es mediado por la expresión inicial y la activación de unos factores de transcripción denominados PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), una familia de receptores nucleares que interactúan con ácidos grasos poliinsaturados y eicosanoides, como ligandos naturales, y con otros receptores del ácido retinoico (RAR y RXR) y de la hormona tiroidea. Por otra parte, la activación del receptor  $\beta$ 3-adrenérgico vía adenil ciclasa conduce a la formación de AMP cíclico, que a su vez activa a la fosfokinasa C y ésta desencadena la activación de varios factores de transcripción, como las proteínas de unión a elementos CAAT (CEBP), y de la propia lipasa hormono-sensible, lo que conduce a la lipólisis. Una mutación en el receptor puede conducir al aumento de adiposidad por inhibición de la lipólisis, además de alterar el patrón de proliferación y diferenciación de los propios adipocitos<sup>5</sup>.

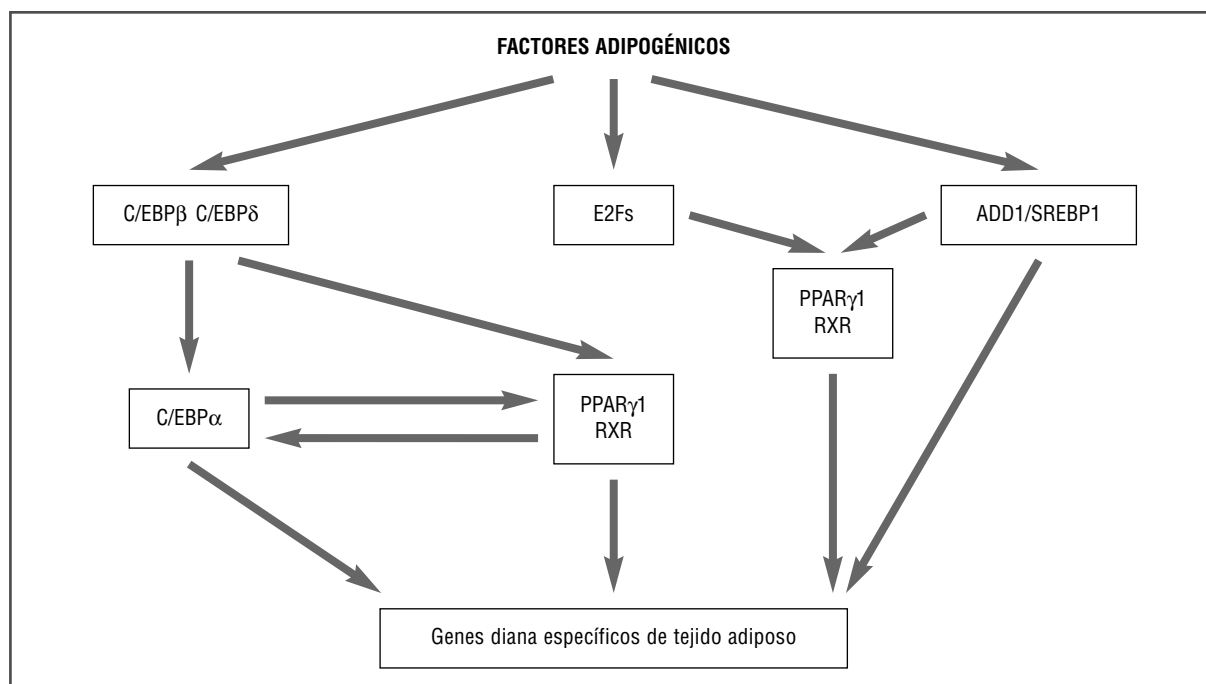
La UCP-1 se expresa en menor proporción en individuos humanos obesos que en sujetos obesos y este hecho podría estar mediado por alteraciones en el gen del receptor  $\beta$ 3-adrenérgico. La UCP-2 se expresa en varios tejidos, incluido el tejido adiposo, mientras que la UCP-3 se expresa únicamente en el tejido muscular. También la expresión del mRNA de UCP-2 y UCP-3 está influenciado por el estado de obesidad en el hombre<sup>4,30</sup>. Un polimorfismo (A por G) en la posición -3826 en la región 5' que flanquea el gen de la UCP-1 influencia la pérdida de peso y la ganancia en sujetos obesos de Francia y Québec<sup>31</sup>. Por otra parte, los ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína humana UCP-3 son hiperfágicos y delgados<sup>32</sup>.

El aumento anormal del número de adipocitos se traduce en obesidad. Asimismo, el aumento del tamaño de los adipocitos es el resultado de un aumento del almacenamiento de lípidos. El aumento numérico es consecuencia de la diferenciación de células fibroblásticas precursoras de los adipocitos. En ella interviene un cóctel hormonal, en el que la insulina juega un papel fundamental, ejerciendo su función a través de los sustratos del receptor de la insulina IRS-1 e IRS-2, que desencadenan una cascada de señales

mediada por la fosfatidil-inositol-3-kinasa<sup>33</sup>. Los corticoides son también esenciales en la diferenciación de los adipocitos. Por otra parte, la acumulación de AMP cíclico, por inhibición de la fosfodiesterasa de este compuesto conduce a la activación de los factores de transcripción denominados proteínas de unión a elementos de unión a AMP cíclico (CREB), que regula la expresión de genes como la proteína de unión a ácidos grasos (FABP) y la acil-CoA sintasa (FAS), junto con otros genes responsables del fenotipo adipocitario<sup>34</sup>.

La proteína del retinoblastoma (Rb), un conocido antioncogén, desempeña una función fundamental en la regulación de los factores de transcripción necesarios para la diferenciación de los adipocitos. El efecto modulador de Rb en el proceso de la diferenciación adipocitaria es el resultado, por un lado, de una acción positiva, activando la transcripción de CEBP y bloqueando el ciclo celular a través de la represión de E2F, y por otro lado, de una acción negativa, bloqueando la transcripción mediada por PPAR $\gamma$ <sup>35</sup>.

La fase terminal de la diferenciación de los adipocitos es la más estudiada y comprendida, aunque se desconoce hasta qué punto alteraciones



**FIGURA 3.** Cascada de los factores de transcripción en la fase final de la diferenciación de los adipocitos. ADD1: adiposina; C/EBP: proteínas de unión a elementos CAAT; E2F: factor eucariótico 2F; PPAR $\gamma$ : receptores activados por proliferadores de peroxisomas de tipo gamma; RXR: receptor del ácido retinoico; SREBP: proteína de unión a elementos reguladores por esteroides.



en los genes que la regulan pueden ser causa de obesidad poligénica. En esta fase, la acción concertada de varios factores de transcripción conduce a la activación del factor PPAR $\gamma$ , considerado el más importante en dicho proceso (Fig. 3).

Los genes implicados en la regulación transcripcional de los adipocitos y en las vías metabólicas de lipogénesis y lipólisis, así como los genes que codifican proteínas implicadas en la síntesis de numerosas hormonas y en la transducción de señales hormonales, relacionadas con estas vías, son genes candidatos implicados en la obesidad. Es de interés hacer notar que algunos genes candidatos implicados en la etiología de la obesidad, presentes en los cromosomas 2, 10, 11 y 20, están cercanos a los genes de la leptina y la POMC, de la proteína agouti, del factor de transcripción CEBP y de la adenosina deaminasa<sup>36</sup>.

La identificación de los factores de transcripción implicados en la diferenciación de los adipocitos, así como el descubrimiento de los factores reguladores de su expresión, debe traer como consecuencia la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

Los adipocitos no sólo desempeñan un papel crucial en la regulación de la síntesis y la degradación de los triglicéridos, sino que sintetizan una serie de hormonas y factores diversos que van desde la leptina, hormona reguladora de la ingesta dietética, a la adiponectina, una hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina, pasando por factores implicados en la hemodinámica vascular y citoquinas tales como el TNF- $\alpha$  y la IL-1<sup>22,37,38</sup>. Alteraciones en la expresión de los genes que codifican para estos péptidos parecen estar asimismo implicadas en la génesis de algunos tipos de obesidad.

El mapa génico de la obesidad humana continúa expandiéndose de forma acelerada. En la última revisión, que alcanza todo lo publicado hasta Octubre de 2005, más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas se han asociado a la obesidad (<http://obesitygene.pbr.c.edu>)<sup>8</sup>. Diversas mutaciones en 11 genes diferentes y 50 *loci* se han relacionado con síndromes mendelianos. El número de QTL (*locus* de rasgo cuantitativo), derivados de escaneados amplios del genoma y asociados a fenotipos relacionados con la obesidad, asciende a 253, con un total de 52 regiones genómicas replicadas en 2-4 estudios. Asimismo,

el número de genes candidatos de obesidad derivados de estudios de polimorfismos génicos alcanza la cifra de 127. Todos los cromosomas humanos, excepto el Y, presentan al menos un *locus* candidato que influye en el peso y la obesidad.

Existen diferentes aproximaciones para identificar genes implicados en el desarrollo de la obesidad<sup>3-6,36</sup>. Entre ellas está el estudio de genes candidatos funcionales, cuyos productos están implicados en la patogénesis de la enfermedad, o posicionales, cuyos genes están ligados a regiones genómicas cuya importancia se ha demostrado en estudios de ligamiento o asociación. Todos estos genes están implicados en la regulación del metabolismo energético, el control del apetito o la señalización celular autocrina y paracrina de los adipocitos<sup>5,6,8,24</sup>. Otras aproximaciones incluyen los estudios de ligamiento amplio del genoma, que utilizan estrategias de muestreo adecuadas para aumentar la probabilidad de replicación<sup>3</sup>; de esta manera se ha descubierto que el gen que codifica para la glutamato descarboxilasa (GAD2) se asocia a la obesidad y que existen dos polimorfismos: uno situado en el promotor (-243A>G), que aumenta el riesgo de ser obeso, y otro en el intrón 7, que protege frente al desarrollo de obesidad<sup>26</sup>.

La realización de estudios de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de un gran número de genes, o de genes candidatos previamente identificados a través de perfiles de expresión diferencial génica, es una estrategia muy útil<sup>39</sup>. Esta estrategia es posible hoy gracias a la existencia de grandes proyectos de identificación de SNP tales como el *SNP Consortium* y el *Hap-Map Project*, que ofrecen de forma gratuita la información necesaria para acceder a las bases de datos de SNP (<http://snp.cshl.org>; <http://www.hapmap.org>; ) y de las herramientas de bioinformática adecuadas. De esta manera el análisis de SNP para el gen del receptor del ghrelin (GHSR), un péptido orexigénico producido principalmente por el estómago<sup>40</sup>, ha permitido establecer que determinados haplotipos parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la obesidad<sup>41</sup>. Asimismo, varios SNP en el promotor del gen de la adiponectina se han relacionado con riesgo elevado de diabetes *mellitus* tipo 2 en ciertas variantes de obesidad mórbida<sup>42</sup>. También el polimorfismo de

**Tabla II.** EXPRESIÓN ALTERADA DE GENES DE ADIPOKINAS, CITOKINAS Y OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA OBESIDAD

<b>Genes sobreexpresados</b>	
<i>CCL11</i>	Eotaxina-1 (quimiokina, motivo CC, ligando 11)
<i>CCL2</i>	Quimiokina, motivo CC, ligando 2, también denominada proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1)
<i>CCR1</i>	Proteína inflamatoria de los macrófagos 1 alfa (MIP-1 $\alpha$ )
<i>CCR2</i>	Receptor 2 de quimiokina C-C 2 (receptor de MCP-1)
<i>CD53</i>	Antígeno de superficie de los leucocitos CD53
<i>CD68</i>	Antígeno de los macrófagos CD68 o Macrosialina
<i>CKLFSF3</i>	Factor 3 de la superfamilia de las quimiokinas
<i>CTSS</i>	Catepsina S
<i>HLA-DRA</i>	Complejo principal de la histocompatibilidad, clase II, DR alfa
<i>ICAM1</i>	Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)
<i>IL-8</i>	Interleukina 8
<i>ITGB2</i>	Integrina beta 2
<i>LEP</i>	Leptina
<i>MMP9</i>	Metaloproteasa 9
<i>PLA2G7</i>	Fosfolipasa A2, grupo VII
<i>TNFA</i>	Factor de necrosis tumoral alfa
<i>TNFR60</i>	Receptor p60 del TNF-alfa
<i>VCAM1</i>	Precursor de la isoforma 1 de la molécula de adhesión vascular (VCAM-1)
<b>Genes reprimidos</b>	
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectina
<i>PBEF1</i>	Factor 1 potenciador de las colonias pre-B o Visfatina
<i>IL1F5</i>	Miembro 5 de la familia de las interleukinas
<i>ADAMTS1</i>	Preproteína de la desintegrina y metaloproteasa con motivos de la trombospondina
<i>FN1</i>	Preproteína de la isoforma 1 de la fibronectina
<i>MMP15</i>	Preproteína de la metaloproteína 15 de la matriz extracelular
<i>PPARG</i>	Receptor gamma activado por proliferadores de los peroxisomas

repetición CAG del gen del receptor androgénico modula la masa corporal y las concentraciones séricas de leptina e insulina en el humano<sup>43</sup> y el SNP Val81 del gen *MC3R* se asocia a hiperleptinemia e hiperinsulinemia en obesos caucásicos griegos<sup>44</sup>. Asimismo, recientemente se han identificado otras variaciones génicas asociadas a la obesidad como es la del gen

*INSIG2*, encontrada en un estudio realizado con muestras del *Framingham Heart Study*<sup>45</sup>. También, variantes en el gen *TCF7L2* se han asociado a la obesidad y a la diabetes *mellitus* tipo 2<sup>46,47</sup>. Muy recientemente se ha encontrado una asociación entre una variante común en el gen *FTO* y la predisposición a la obesidad en niños y adultos<sup>27</sup>.

El tejido adiposo no es únicamente un depósito energético sino un importante órgano endocrino implicado en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos<sup>22,28,37</sup>. El estado obeso se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado, derivado de la actividad de los adipocitos y de los macrófagos residentes y reclutados por el tejido adiposo<sup>38,48,49</sup>. En los últimos años se han caracterizado varias adipocinas, citocinas y quimiocinas, así como una serie de vías de señalización celular que relacionan el metabolismo del tejido adiposo con el del sistema inmunológico. En la obesidad, los efectos pro- y antiinflamatorios de adipocinas y citocinas implican a las cascadas de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de la quinasa N-terminal Jun (JNK), así como a la Ikappa B kinasa beta (IKK-β)<sup>38,49</sup>. La obesidad aumenta la expresión de leptina<sup>50</sup> y de otras citocinas, así como de varios marcadores de inflamación, descendiendo la producción de adiponectina en el tejido adiposo. Ciertas citocinas, como el TNF-α y la proteína quimiotáctica de los macrófagos 1 (MCP-1), así como varias interleucinas proinflamatorias, antígenos de leucocitos, quimiocinas, moléculas de adhesión intercelular y metaloproteasas, se sobreexpresan, mientras que otros factores son reprimidos<sup>38</sup> (Tabla II en la pág. anterior).

## >> CONCLUSIONES

Excepto en algunos síndromes monogénicos, las alteraciones en los genes que causan fenotipos obesos expresan sus efectos a través de la inter-

acción con el medio ambiente. Más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas se relacionan con fenotipos obesos en el ser humano. Los genes asociados a obesidad participan en numerosas funciones celulares, que van desde el control del metabolismo energético hasta los factores de transcripción, pasando por la transducción de señales hormonales, lo que evidencia la complejidad genética de esta patología. Por otra parte, la expresión de genes en el tejido adiposo está alterada, con especial mención de los genes relacionados con el sistema inmunológico. Probablemente el control futuro de la obesidad incluirá la modulación de los genes que regulan la ingesta alimentaria, el metabolismo y las cascadas de transducción de señales hormonales, de forma conjunta con cambios ambientales que harán "la elección saludable la elección más fácil", favoreciendo así una vida más activa.

## >> AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo está financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Proyecto nº PI051968 y cofinanciado por la Fundación Salud 2000. Mercedes Gil Campos es investigadora contratada de la Fundación Hospital Reina Sofía, a través de un contrato de Formación Post-MIR del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 2002; 916.
2. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.
3. Bouchard C. Genetics of human obesity: recent results from linkage studies. *J Nutr* 1997; 127: 188S-189S.
4. Arner P. Obesity- a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* 2000; 83: 9S-16S.
5. Gil A. Obesidad y genes. *Vox Paediatrica* 2002; 10: 41-46.
6. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 221-34.
7. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Kayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes* 1996; 20: 501-506.
8. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529-644.
9. Hossain P, Katar B, El Vahas M. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Eng J Med* 2007; 356: 213-215.
10. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006; 12: 62-6.

11. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 11-25.
12. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.
13. Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-732.
14. Salas-Salvador J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-196.
15. Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, et al. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006; 53 Supl 1: 86.
16. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004; 12: 710-715.
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
18. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
19. Cañete R, Aguilera CM, Gil-Campos M, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr* 2007; 46: 181-187.
20. Alberti K, Zimmet P, Consultation W. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-553.
21. Weiss R, Dufour S, Taksali S, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951-957.
22. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes* 2004b; 28: S75-S80.
23. Valle M, Gascón F, Martos R, et al. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism* 2002; 51: 423-428.
24. Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-651.
25. Larsen LH, Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Wulff BS, Pedersen O. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 219-24.
26. Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *An J Clin Nutr* 2000; 72: 1285S-1290S.
27. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889-894.
28. Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad. *Rev Esp Obes* 2006; 4: 261-274.
29. Coleman RA, Lewin TM, Muoio DM. Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 77-103.
30. Freaque HC. Uncoupling proteins: beyond brown adipose tissue. *Nutr Rev* 1998; 56: 185-189.
31. Oppert JM, Vohlm C, Chagnon M, et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes* 1999; 8: 526-531.
32. Clapham JC, Arch JRS, Chapman H et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; 406: 415-418.
33. Gil A, Aguilera C, Gil-Campos M. Secreción y mecanismo de acción de la insulina. En: García Peris P, Mesejo Arizmendi A (eds). *Nutrición enteral y diabetes*. Barcelona: Ed Glosa 2007: 41-66.
34. Morrison RF, Farmer SR. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr* 2000; 130: 3116S-3121S.
35. Rangwala SM, Lazar MA. Transcriptional control of adipogenesis. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 535-559.
36. Commuzie AG, Allison D. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374-1377.
37. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963-74.
38. Gil A, Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr* 2007; 98, Suppl. 1, S121-S126.

39. Liu T, Johnson JA, Casella G, Wu R. Sequencing complex diseases With HapMap. *Genetics* 2004; 168: 503-511.
40. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr* 2006; 96: 201-226.
41. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, et al. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 259-267.
42. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetología* 2005; 48: 892-9.
43. Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. *Diabetología* 2003; 46: 31-39.
44. Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni M, Heist K, Mantzoros CS. The Val81 missense mutation of the melanocortin 3 receptor gene, but not the 1908c/T nucleotide polymorphism in lamin A/C gene, is associated with hyperleptinemia and hyperinsulinemia in obese Greek caucasians. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 714-720.
45. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279-283.
46. Helgason A, P Snæbjörn, Thorleifsson G et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptative evolution. *Nat Genet* 2007; 39: 219-225.
47. Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445: 881-885.
48. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
49. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
50. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.

[ r e v i s i ó n ]

# Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento

*M<sup>a</sup> Mercedes Velasco\*, Viridiana Arreola\*\*\*, Pere Clavé\*\*\*, Carolina Puiggrós\*\*.*

Unidad de Disfagia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Rehabilitación\* y Soporte Nutricional\*\*, Barcelona;  
\*\*\*Unidad de Exploraciones Funcionales Digestivas, Servicio de Cirugía, Hospital de Mataró, Barcelona.

## Palabras clave

Disfagia orofaríngea, aspiración, desnutrición, método volumen-viscosidad, fibroendoscopia, videofluoroscopia, técnicas de rehabilitación

## >> RESUMEN

La disfagia es un síntoma altamente prevalente, que puede deberse a múltiples procesos patológicos, tanto estructurales como funcionales, y localizarse a nivel orofaríngeo o esofágico. La disfagia orofaríngea puede causar desnutrición hasta en 1/3 de los pacientes que la padecen, como consecuencia de alteraciones en la eficacia del transporte del bolo, y ocasionar alteraciones en la seguridad de la deglución (penetraciones y aspiraciones) hasta en 2/3 de los pacientes que la presentan, con un elevado riesgo de neumonías por aspiración e infecciones respiratorias. En enfermos neurológicos, ancianos o personas institucionalizadas, su prevalencia puede oscilar entre un 30% y un 60%, con grados de severidad variables que pueden llegar a hacer necesaria una alimentación no-oral. Se la relaciona además con mayor discapacidad, estancias hospitalarias prolongadas y mayor mortalidad, por lo que parece

necesario realizar un análisis de los métodos actuales para emitir un diagnóstico precoz y fiable que permita poner en marcha tratamientos eficaces que ayuden al clínico a evitar las complicaciones, tanto nutricionales como respiratorias.

En la revisión actual planteamos el estudio de la disfagia orofaríngea desde los estadios iniciales de detección por métodos prácticos y fiables, hasta su confirmación con exploraciones instrumentales que nos ayudan no sólo a diagnosticar la disfagia, sino también a determinar las estrategias terapéuticas más eficaces en cada caso (nutricionales y de rehabilitación) y a controlar su evolución. En cada nivel de complejidad introducimos la terapéutica más adecuada para conseguir una deglución segura y eficaz, en función de los medios y la información disponibles.

## >> ABSTRACT

Dysphagia is a highly prevalent symptom which can be a consequence of various pathological stages such as anatomical or functional diseases and can also be localized either in the oropharynx or the oesophagus. Oropharyngeal dysphagia can deliver to malnutrition disorders and up to one-third of patients with dysphagia suffer from malnutrition as a result of alterations in food bolus transport. Also it may take to

### Correspondencia

M<sup>a</sup> Mercedes Velasco. Unidad de Disfagia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Servicio de Rehabilitación. E-mail: mmvelasco@vhebron.net

swallowing security disorders (penetrations and aspirations) in about two-third of patients with dysphagia who have a high risk to develop pneumonia or respiratory infection.

The frequency of oropharyngeal dysphagia is 30%-60% in the neurological, elderly and hospitalized population. The disease is more serious and can take them to need parenteral nutrition. It may take also to long time handicap, longer hospitalization and higher mortality. It is necessary to diagnose these disorders earlier by developing reliable methods which allow to establish better treatment strategies to avoid serious complications such respiratory or nutritional disorders.

In this review we study oropharyngeal dysphagia from it's early stages to make detection, prevention by simple but reliable methods and then to use devices to help to confirm suspicious not only to dysphagia diagnosis but also to develop specific management strategies to each case (nutritional or rehabilitation) and follow up clinical course. In each stage we introduce an specific management strategy to take them to secure and efficient swallowing supporting this measures in present day literature and references.

## >> INTRODUCCIÓN

Una **deglución normal** supone la acción coordinada de un grupo de estructuras situadas en cabeza, cuello y tórax, e implica una secuencia de acontecimientos en los que unos esfínteres funcionales se abren para permitir la progresión del bolo, trasportándolo desde la boca al esófago, y se cierran tras su paso para impedir falsas rutas y proteger la vía aérea. El objetivo de la deglución es la nutrición del individuo, pero la deglución tiene dos características: la eficacia de la deglución, que es la posibilidad de ingerir la totalidad de las calorías y el agua necesarias para mantener una adecuada nutrición e hidratación y, la seguridad de la deglución, que es la posibilidad de ingerir el agua y las calorías necesarias sin que se produzcan complicaciones respiratorias<sup>1</sup>.

El término disfagia proviene de dos palabras griegas, *dys* (dificultad) y *phagia* (comer). La **disfagia** es una sensación subjetiva de dificultad para que el alimento pase desde la boca al estómago. Puede deberse a una alteración orgánica o a una dificultad funcional, y afectar a pacientes de todas las edades, desde bebés a ancianos. Desde el punto de vista espacial se clasifica en orofaríngea y esofágica. La **disfagia orofaríngea** engloba las alteraciones de la deglución de origen oral, faríngeo, laríngeo y del esfínter esofágico superior y supone casi el 80% de las disfgias diagnosticadas. La **disfagia esofágica** se refiere a las alteraciones en el esófago superior, el cuerpo esofágico, el esfínter inferior y el cardias, generalmente es producida por causas mecánicas, y supone el 20% de las disfgias que se diagnostican.

Las **alteraciones estructurales** condicionan una dificultad para la progresión del bolo, e incluyen alteraciones congénitas, tumores orales, faríngeos, laríngeos y esofágicos, osteofitos cervicales y estenosis postquirúrgicas o radioterápicas. La **disfagia neurógena** es la producida por una alteración en las estructuras neurales que controlan los complejos mecanismos de la deglución, y supone una alteración en la secuencia coordinada de eventos que permiten una deglución segura y eficaz<sup>2</sup>.

La disfagia orofaríngea es un síntoma que engloba dos conceptos importantes: la **penetración** laríngea, que supone la entrada del alimento hasta el vestíbulo laríngeo, por encima del nivel de las cuerdas vocales, y la **aspiración**, que se define como la entrada del alimento en la laringe, por debajo del nivel de las cuerdas vocales<sup>1</sup>. La aspiración puede ser clínica o silente, es decir, asintomática, en función de la indemnidad o no de la sensibilidad laríngea, del reflejo tusígeno y de los mecanismos de limpieza traqueal<sup>3</sup>. Si tenemos en cuenta que un individuo produce 1'5 L de saliva al día, tanto despierto como dormido, realizando una media de 600 degluciones voluntarias y unas 1.000 involuntarias que movilizan unos 2-3 L de líquido diarios, podemos hacernos una idea del riesgo que supone una disfagia orofaríngea a líquidos con aspiraciones silentes, inadvertidas, para el árbol bronquial de ese individuo<sup>4</sup>.

La importancia de poder identificar la disfagia orofaríngea, especialmente la disfagia neurógena, radica en que es un síntoma grave, con complicaciones que pueden causar la muerte del paciente, y que no es exclusiva de ningún

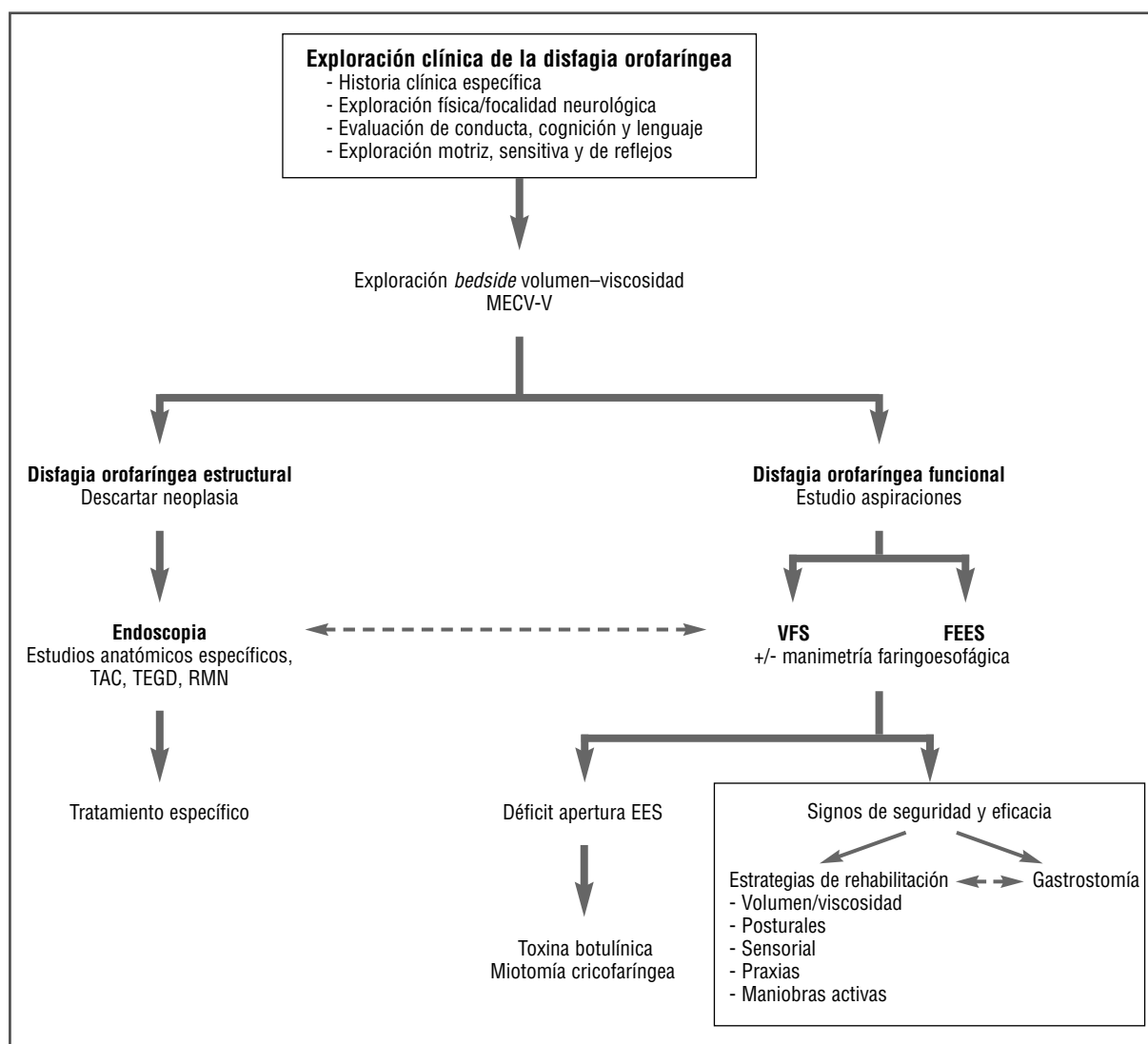


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico para los pacientes con disfagia orofaríngea. Modificado de Clavé P, et al.

momento evolutivo, sino que podemos encontrarla tanto en el periodo agudo del proceso, como en el subagudo o crónico, y tanto sola como formando parte de un grupo sindrómico<sup>5</sup>. Sin embargo, es un síntoma diagnosticable, y existen tratamientos que evitan las posibles complicaciones. El diagnóstico y el tratamiento dependen del trabajo en equipo de un grupo de profesionales formado por médicos de diferentes especialidades, enfermeras, logopedas, dietistas, cuidadores y la propia familia del paciente. Los objetivos de este equipo deben ser la detección precoz de los pacientes en riesgo de presentar disfagia con o sin aspiración, diagnosticar cualquier alteración médica o quirúrgica, e incluso estructural, que pueda ser responsable de ocasionar disfagia y que tenga un tratamiento específico.

co, caracterizar la respuesta motora orofaríngea y sus alteraciones con exámenes funcionales adecuados, seleccionar las estrategias terapéuticas más adecuadas para conseguir una deglución segura y eficaz, e incluso indicar una alimentación alternativa a la oral basándose en datos objetivos y reproducibles<sup>6</sup>. En la Figura 1 se muestra el algoritmo de decisión diagnóstica y terapéutica de la disfagia orofaríngea<sup>7</sup>.

## >> EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISFAGIA

Existen pocos estudios epidemiológicos serios sobre la incidencia y la prevalencia de la disfagia orofaríngea, pero sin embargo se conoce que una gran variedad de cuadros clínicos, provenientes de estructuras diversas en el recorrido del bolo



desde la boca hacia el estómago, son capaces de ocasionarla. En las enfermedades neurodegenerativas las cifras de prevalencia de disfagia orofaríngea son muy altas. Se han publicado datos del 100% en las ELA bulbares y del 60% en el resto de sus formas clínicas<sup>8</sup>. En los pacientes con Parkinson se dan cifras de entre el 35% y el 45% aunque muchos de ellos no sean siquiera conscientes del problema<sup>9-11</sup>, y en la esclerosis múltiple la prevalencia llega al 45%<sup>12</sup>. El 84% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden presentar disfagia y más del 60% de los pacientes institucionalizados o ancianos<sup>4,6</sup>. En los pacientes con lesiones neurológicas se identifican síntomas y signos de disfagia orofaríngea en todos los estadios del proceso clínico y por métodos tanto clínicos como instrumentales. La literatura nos proporciona datos de que hasta el 30% de los pacientes con un accidente vascular cerebral (AVC) presentan disfagia en fases agudas, y entre el 2% y el 6% en fases crónicas<sup>13-17</sup>. En los traumatismos craneoencefálicos (TCE) las cifras oscilan entre un 25% y un 61% según cual sea la forma de estudiar la disfagia: por métodos clínicos o mediante videofluoroscopia o fibroendoscopia; según el estadio evolutivo: en la fase aguda, subaguda o crónica; y según la gravedad del propio TCE: grave, moderado o leve<sup>18-23</sup>.

## >> ABORDAJE CLÍNICO DE LA DISFAGIA

La sospecha de disfagia debe plantearse en pacientes que refieren síntomas aparentemente diversos: muy probablemente, el paciente que tose o se atraganta al comer está teniendo una aspiración. La voz húmeda es indicativa de secreciones en la glotis, con probable penetración y aspiración de las mismas. Otros pacientes refieren dificultades para hacer progresar el bolo por la faringe, o sensación de residuos en la garganta, con necesidad de realizar varias degluciones. Todos ellos son síntomas de hipomotilidad faríngea. Las degluciones fraccionadas, la pérdida de peso progresiva, la necesidad de alargar el tiempo de las comidas o evitar determinados alimentos son síntomas de alteración en la eficacia de la deglución y de una posible desnutrición. Las infecciones respiratorias repetidas, aunque el paciente no refiera tos al comer, han de hacernos pensar en una disfagia neurógena, ya que en los enfermos neurológicos<sup>24,25</sup> hasta el 40% de las aspiraciones son silentes. La evidencia científica

sólo ofrece datos en relación con los AVC, recomendando la realización de un *screening* antes de iniciar una alimentación oral por el riesgo que supone de neumonía, desnutrición y deshidratación, con un nivel de evidencia 2 y un grado de recomendación B<sup>24-26</sup>. Éste debe ser realizado por un profesional entrenado en el manejo de la disfagia, observando el nivel de conciencia, el control de las secreciones orales, el control postural cefálico y del tronco y la higiene oral. Los pacientes deben ser monitorizados diariamente durante la primera semana y debe estar recogido en el curso de Enfermería<sup>27</sup>.

La evidencia científica disponible recomienda la realización de una exploración clínica a pie de cama que incluya<sup>1,27,28</sup>:

- Una historia médica, con datos sobre neumonías previas, procesos de aspiración, picos febriles, antecedentes de intubación o traqueotomía.
- Estudio del nivel funcional motor, fatigabilidad y control postural.
- Función motora oral y faríngea, exploración de la sensibilidad orofaríngea, de los reflejos velopalatino y deglutorio y de la presencia de tos voluntaria. Se valorará además la presencia de disartria y parálisis facial.
- Un test con texturas, en el que se observe la presencia de apraxia de la deglución, residuos orales, tos o carraspeo al tragar, elevación laríngea reducida, voz húmeda o degluciones múltiples para un mismo bolo.

La exploración clínica o *clinical bedside assessment* tiene un grado de recomendación B.

### Test del agua

El test del agua, desarrollado y validado por DePippo<sup>27,29,30</sup>, es otra de las pruebas recomendadas para el despistaje de la disfagia. Es la metodología para la detección de las disfgias más utilizada en las unidades de diagnóstico y hospitalización y la realiza el personal de Enfermería. Para su aplicación, se debe preparar un aspirador de secreciones, para lo cual el paciente debe estar incorporado y con un babero colocado. Con una jeringa de alimentación se le administran 10 mL de agua y se observa si hay babeo, el número de degluciones, si hay tos y si hay disfonía. Se repite cuatro veces en total con el mismo volumen de agua (10 mL.) y se acaba con la

administración de 50 ml. La prueba es positiva si se presenta cualquier síntoma: babeo, tos o disfonía, y negativa si no se presenta ningún síntoma. El test del agua se repite en cada turno de Enfermería (mañana, tarde y noche) durante cuatro días.

Como podemos apreciar, el test del agua se realiza con volúmenes grandes y viscosidad baja (agua) y sólo tiene la tos como único signo de detección de una aspiración. A veces se complementa con la detección de cambios de voz, pero en pacientes con una alteración en el reflejo de tos y/o poca sensibilidad faríngea (40% de pacientes después de un AVC), no será posible detectar la existencia de las aspiraciones silentes y/o penetraciones. Por lo tanto, si el paciente no tose durante o después de la deglución, puede diagnosticarse que no aspira y sin embargo presentar aspiraciones silentes que pueden tener consecuencias pulmonares muy graves. La exploración se puede completar con la medición de la saturación de oxígeno durante la exploración, considerando que una desaturación de un 2% es un signo de aspiración, y si el paciente desatura hasta un 5% ello justifica la suspensión de la exploración<sup>31</sup>.

Por todo ello se puede considerar que el test del agua comporta un importante riesgo para el paciente, ya que puede inducir a un diagnóstico erróneo en lo referente a la detección de las alteraciones de la seguridad, y, además, este test no determina en ningún momento si la deglución es eficaz.

De acuerdo con la literatura, los estudios en pacientes con diferente daño neurológico que han aplicado el test del agua concuerdan en que es una forma de detectar las aspiraciones siempre y cuando el reflejo de tos esté presente y exista una sensibilidad faríngea adecuada. Sin estas premisas, las aspiraciones y los residuos faríngeos son imposibles de detectar con este método, por lo que sugieren la aplicación de pruebas complementarias. Así mismo concuerdan en que el test del agua no evalúa los mecanismos de las fases preparatoria y oral de la deglución, y consideran que es necesario detectar cualquier alteración mecánica y una probable alteración en la eficacia de la deglución, para lo que es indispensable una exploración clínica completa antes de la aplicación de la videofluoroscopia (VFS).

A pesar de ser el único método de exploración clínica citado en las revisiones de evidencia científica, no es un método infalible, ya que se ha comprobado que no detecta el 40% de las aspiraciones silentes<sup>27</sup>.

### Método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V)

Un test que se ha mostrado muy útil en la clínica es el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V), desarrollado por el Dr. Clavé y su equipo<sup>32</sup>. Es un método clínico que permite identificar precozmente a los pacientes con disfagia orofaríngea, y por tanto con riesgo de presentar alteraciones de la eficacia y seguridad de la deglución que podrían desencadenar en el paciente desnutrición, deshidratación y aspiraciones.

Este test se basa en el hecho de que en los pacientes con disfagia neurógena la disminución del volumen del bolo y el aumento de la viscosidad mejoran la seguridad de la deglución. Con alimentos viscosos se aumenta la resistencia al paso del bolo y el tiempo de tránsito por la faringe, a la vez que aumenta el tiempo de apertura del esfínter cricofaríngeo. Por este motivo, en pacientes con disfagia neurógena o asociada a la edad, o con deglución retardada, la prevalencia de penetraciones y aspiraciones es máxima con los líquidos claros, y disminuye con la textura néctar y *pudding*<sup>33</sup>.

El MECV-V utiliza bolos de tres viscosidades y tres volúmenes diferentes. Mediante este método se pueden detectar de una forma segura para el paciente los principales signos clínicos que indican la existencia de un trastorno de la deglución. Es un método sencillo y seguro que puede ser aplicado en la cabecera del paciente en contexto hospitalario, pero también de forma ambulatoria, y que puede repetirse las veces necesarias de acuerdo con la evolución del paciente.

La exploración clínica de la deglución mediante el MECV-V está indicada ante cualquier paciente en el que se sospeche disfagia orofaríngea, o bien en pacientes vulnerables que podrían tener riesgo de presentar un trastorno en la deglución. Este método de *screening*, además de especificar algunos de los signos más frecuentes e importantes de la disfagia, también nos orienta sobre cuáles son la viscosidad y el volumen más adecua-

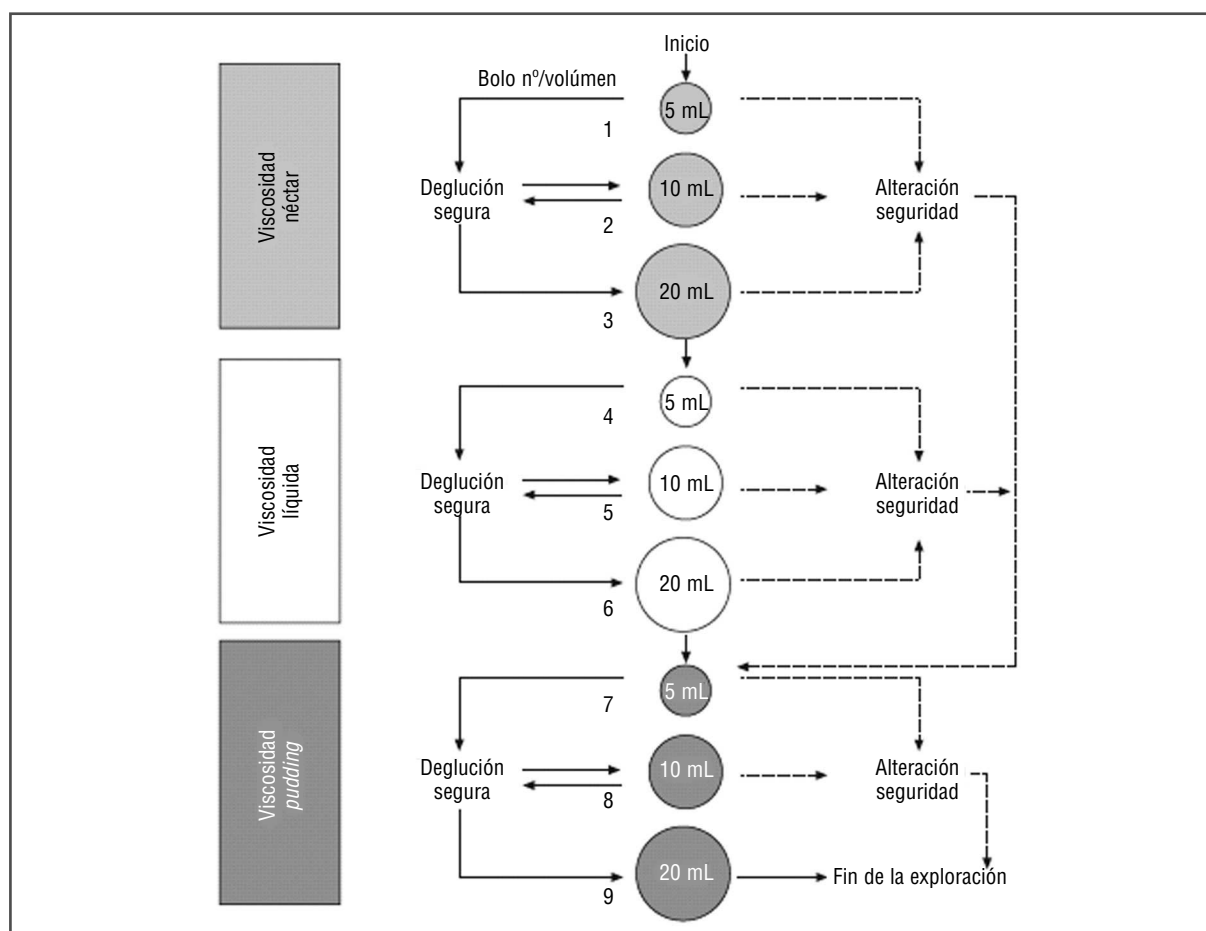


FIGURA 2. Secuencia de realización del método de exploración Clínica Volumen-viscosidad (MECV-V), según Clavé P.

dos para compensar al paciente y alimentarlo de una manera segura y eficaz. Asimismo, nos sirve como criterio de selección sobre qué pacientes deben ser estudiados con una exploración instrumental como la fibroendoscopia de la deglución (FEES) o la videofluoroscopia (VFS), con una alta correlación clínica con ambas exploraciones.

El MECV-V consiste en administrar al paciente 5, 10 y 20 cc. de alimento en texturas néctar, *pudding* y líquido, obtenidas con espesante comercial. Podremos así detectar los signos de alteración de la seguridad en la fase faríngea y de la eficacia en las fases tanto oral como faríngea, y ayudar al clínico a seleccionar el volumen y la viscosidad del bolo más seguros y eficaces para la ingesta de líquidos. Se debe observar la presencia de tos, cambios vocales, residuos orales, deglución fraccionada, incompetencia del sello labial o residuos faríngeos mientras se monitoriza la saturación de O<sub>2</sub>. Una disminución de la saturación basal de O<sub>2</sub> del paciente es un signo de aspiración<sup>32</sup>.

Los signos clínicos que detecta el MECV-V son:

- Inadecuado sello labial, es decir la incapacidad de mantener el bolo dentro de la boca.
- Existencia de residuos orales en la lengua, debajo de ella y en las encías, una vez acabada la deglución.
- Deglución fraccionada, necesidad de realizar varias degluciones para un mismo bolo.
- Sospecha de presencia de partículas del bolo en la faringe, que dejan sensación de tener residuos en la garganta.

Si durante la exploración el paciente presenta un signo de alteración de la eficacia, la prueba para ese volumen y esa viscosidad se considerará positiva, por lo que el paciente no será capaz de alimentarse y mantener un adecuado estado nutricional y una adecuada hidratación con esa viscosidad y ese volumen.

Si durante la aplicación del MECV-V, el paciente presenta cualquiera de estas alteraciones: tos, cambio de voz o desaturación de oxígeno, la prueba para ese volumen y esa viscosidad se considerará positiva, es decir, será un bolo poco seguro para el paciente, por lo que será necesario aumentar la viscosidad y/o disminuir el volumen para poder nutrirlo e hidratarlo de forma segura. En la Figura 2 se muestra la secuencia de realización del MECV-V según Clavé P<sup>7</sup>.

Las limitaciones de la exploración clínica *bedside* son principalmente la detección de las aspiraciones silentes y las penetraciones, por lo que se hace necesaria una exploración complementaria como la FEES o la VFS, que permiten visualizar tanto la fase oral como la faríngea, así como el diagnóstico de las aspiraciones silentes<sup>1, 34-36</sup>.

#### Conducta ante un enfermo que ha presentado signos de disfagia en el MECV-V

El cambio de textura de los alimentos mejora la eficacia y la seguridad de la deglución. Los ali-

mentos compactos son más fáciles de controlar en la boca y de tragar. En la disfagia orofaríngea los alimentos se deben ingerir en textura blanda, picados, molidos o en forma de puré homogéneo. Los cambios de textura pueden ser temporales o permanentes en función de la causa de la disfagia y de su grado de rehabilitación. La Asociación de Dietistas de Estados Unidos definió la *national dysphagia diet*<sup>37</sup>, que establece cuatro niveles de texturas para alimentos sólidos y cuatro para líquidos y que sirve como referente en muchos países, entre ellos España. Las definiciones de cada uno de dichos niveles y algunos alimentos incluidos se indican en las Tablas I y II, mientras que en la Tabla III se enumeran los alimentos que, por su consistencia, suponen un alto riesgo de atragantamiento en los pacientes con disfagia. El nivel 1 de la dieta de disfagia se puede preparar con distintos grados de viscosidad, desde néctar a *pudding*. El tipo de textura adecuado a cada paciente dependerá de la clínica y, en caso de que puedan practicarse, de las alteraciones detectadas en las exploraciones comple-

**Tabla I.** NIVELES DE TEXTURA DE ALIMENTOS SÓLIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFAGIA

Textura	Descripción de la textura	Ejemplos de alimentos
1. Puré	Puré homogéneo, cohesivo, sin grumos. No precisa masticación. Distinta viscosidad en función de las necesidades del paciente (poder ser sorbido con una pajita, tomado con cuchara o mantenerse en un tenedor). Se puede añadir un espesante para mantener estabilidad y cohesión.	Puré de patata y verduras variadas con pollo, pescado, carne o huevo. Leche con harina de cereales. Frutas trituradas con galletas. Flan, yogur, natillas.
2. Masticación muy fácil	Alimentos de textura blanda y jugosa que requieren ser mínimamente masticados y pueden ser fácilmente chafados con un tenedor. Incluye alimentos que forman bolo con facilidad. Los más secos deben servirse con salsa.	Espaguetis muy cocidos con mantequilla. Filete de pescado sin espinas desmenuzado con salsa bechamel. Miga de pan untada con tomate y aceite. Jamón cocido muy fino. Queso fresco. Manzana hervida.
3. Masticación fácil	Alimentos blandos y jugosos que pueden partirse con un tenedor. Los alimentos más secos deben cocinarse o servirse con salsas espesas. Deben evitarse los alimentos que suponen un alto riesgo de atragantamiento.	Verdura con patata. Hamburguesa de ternera con salsa de tomate. Miga de pan con mantequilla y mermelada. Fruta madura.
4. Normal	Cualquier tipo de alimento y textura.	Incluye los alimentos con alto riesgo de atragantamiento.

**Tabla II. NIVELES DE TEXTURA DE LÍQUIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFAGIA**

Textura	Descripción de la textura	Ejemplos de líquidos
1. Líquida clara	No deja capa en el recipiente que lo contiene.	Agua, infusiones, café, caldo vegetal.
2. Néctar	Deja una fina capa en el recipiente que lo contiene. Puede ser sorbido a través de una pajita. Puede ser bebido directamente del vaso o taza.	Néctar de melocotón . Zumo de tomate. Sandía o melón triturados. Crema de calabacín. Cualquier líquido claro con suficiente espesante.
3. Miel	Deja una capa gruesa en el recipiente que lo contiene. Al verterlo cae muy despacio o gotea. No puede ser sorbido a través de una pajita. Puede ser bebido de un vaso o taza.	Fruta triturada. Cualquier líquido con suficiente espesante.
4. <i>Pudding</i>	No cae al verterlo. Adopta la forma del recipiente que lo contiene. No puede ser bebido de un vaso o taza. Debe tomarse con cuchara.	Gelatina. Cualquier líquido con suficiente espesante.

**Tabla III. ALIMENTOS QUE SUPONEN UN ALTO RIESGO DE ATRAGANTAMIENTO**

Tipo de alimento	Ejemplos
Fibrosos o con hebras.	Piña, apio, hojas duras de lechuga.
Alimentos con partes duras o punzantes.	Carnes con huesos, tendones, cartílagos y pescados con espinas.
Pieles y tegumentos de frutas y legumbres.	Uvas, legumbres con el tegumento exterior.
Alimentos de distintas consistencias.	Leche con muesli o cereales de desayuno. Sopa con pasta, verduras, o trozos de carne .
Alimentos crujientes, secos o que se desmenuza.	Pan tostado o biscottes, galletas tipo María, patatas chips, corteza de pan.
Alimentos pegajosos.	Caramelos masticables o toffes.
Alimentos duros.	Frutos secos, pan de cereales.

mentarias (videofluoroscopia, nasofibroendoscopia y/o manometría esofágica) (Tabla IV).

Es importante que los alimentos tengan gran densidad de nutrientes para permitir cubrir las necesidades nutricionales en menos volumen, por ello se recomienda enriquecer los alimentos con aceite de oliva, mantequilla, margarina, leche en polvo o crema de leche, queso (rallado, en porciones, fresco o cremoso), huevos, harina de cereales, mayonesa, azúcar, miel o mermelada, etc. Se recomienda cuidar al máximo su pre-

sentación, incluso con texturas tipo puré, para estimular el apetito y mejorar la ingesta.

En caso de no alcanzar el objetivo calórico con la ingesta de alimentos convencionales se recomienda el uso de suplementos dietéticos energéticos en la textura mejor aceptada por el paciente.

#### Abordaje terapéutico de las alteraciones detectadas por el MECV-V

Planteamos el tratamiento dietético y rehabilitador de la disfagia en función de los signos obser-

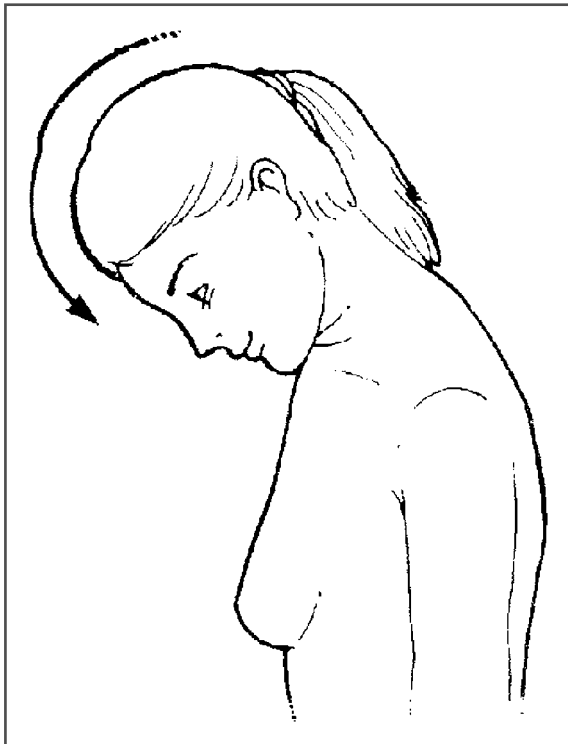
**Tabla IV.** MODIFICACIÓN DE LA CONSISTENCIA DE LOS ALIMENTOS EN FUNCIÓN DE LA ALTERACIÓN DE LA DEGLUCIÓN

Síntoma	Alteración	Modificación dietética
Saliva espesa. Hipersalivación o babeo. Tos frecuente entre comidas.	Retraso o ausencia del reflejo de deglución.	Espesar los líquidos y dar alimentos con consistencia de puré. Alimentos fríos o con sabor estimulante.
Residuos orales.	Disminución del control lingual (dificultad en la fase de preparación oral).	Líquidos espesados. Alimentos picados o triturados con salsas que mantengan el bolo unido.
Hipersalivación o babeo. Residuos orales. Tos frecuente entre comidas.	Alteración de la retracción de la base de la lengua con sensibilidad faringolaríngea indemne.	Consistencia líquida (por ejemplo, leche).
Tos frecuente durante las comidas. Hipersalivación.	Disminución en la protección de la vía aérea.	Alimentos triturados. Líquidos espesados.
Sensación de residuos en la garganta.	Disfunción faríngea. Disminución de la contracción faríngea.	Consistencia en función de la severidad de la lesión. Los más afectados: consistencia líquida. Los menos afectados: toleran alimentos de fácil masticación.
Residuos orales. Deglución fraccionada. Tos durante la deglución.	Reducción de la sensibilidad oral. Disminución de la sensibilidad faríngea o laríngea.	Líquidos espesados. Alimentos fríos o estimulantes. Alternar bocados de alimentos fríos y calientes.
Sensación de dificultad para tragar.	Tos después de las comidas. Disfunción del esfínter esofágico superior.	Consistencia néctar.

vados, como si de un hipotético paciente se tratara, con el fin de que el lector tenga una idea clara y práctica de la realidad de la disfagia. Si el paciente presenta signos de aspiración, como tos, cambios en la calidad vocal o desaturación de O<sub>2</sub> durante la ingesta de textura néctar o líquida, estamos ante una disfagia orofaríngea a líquidos. Debemos administrar al paciente los líquidos en textura más viscosa y al volumen más seguro de los explorados, es decir, aquél en el cual no ha presentado signos de alteración. Si los signos de aspiración se aprecian en textura *pudding* con un volumen alto, se administrarán los alimentos y líquidos en volúmenes pequeños. Si el paciente presenta signos de aspiración incluso en volúmenes pequeños, se ha de recomendar dieta absoluta oral y realizar una exploración instrumental que nos asegure el diagnóstico funcional de la disfagia lo antes posible.

La voz húmeda o el carraspeo tras la deglución son signos de penetración al vestíbulo laríngeo. Si además hemos observado un déficit en el ascenso laríngeo durante la exploración motriz orofacial y cervical, estará indicado realizar la flexión cervical, que se muestra en la Figura 3, como técnica de ayuda al cierre vestibular durante la deglución. Con un nivel de evidencia 2+ y un grado de recomendación C, la evidencia científica disponible nos indica que tanto la modificación de textura y volumen como los cambios posturales de cabeza y cuello se han mostrado eficaces en el manejo de la disfagia, al hacerla más segura, comprobándose la disminución de las aspiraciones por VFS<sup>1</sup>.

En presencia de estos síntomas que sugieren una disminución de la protección de la vía aérea se indica una dieta de disfagia de textura puré o nivel 1 (Tabla I), junto con la ingesta de



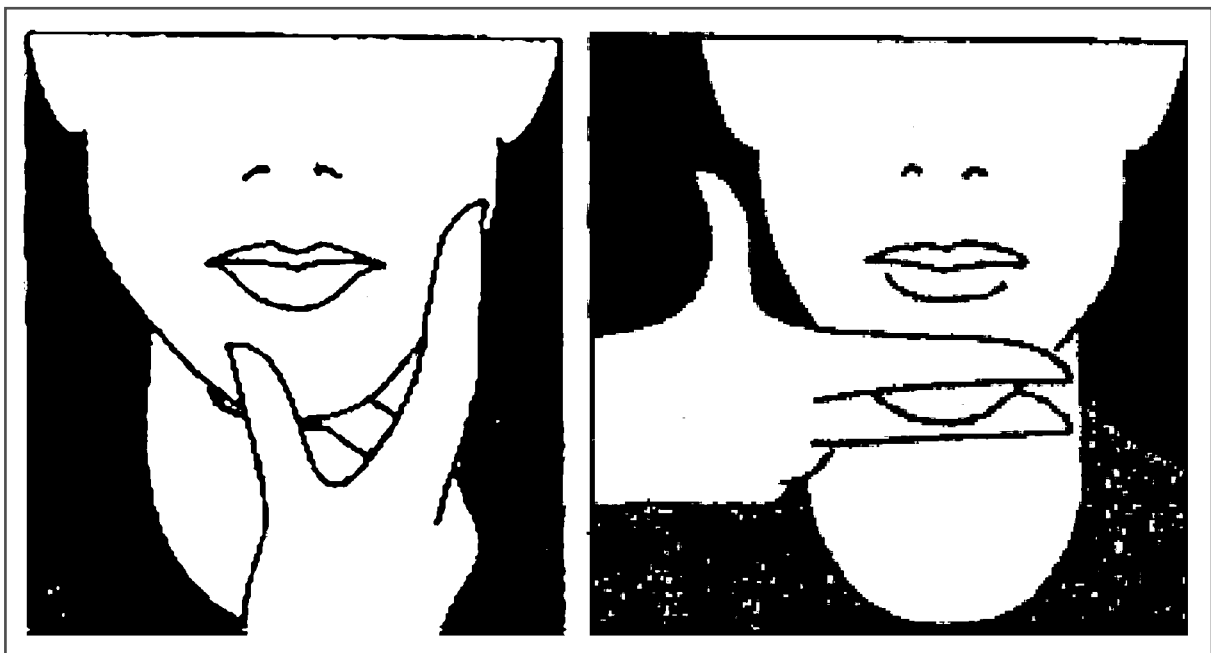
**FIGURA 3.** Flexión cervical. Ayuda al cierre vestibular y a la protección de la vía aérea durante la deglución.

líquidos espesados. Se aconseja toser o aclararse la garganta entre degluciones y tomar los alimentos en bolos de pequeño volumen. La consistencia de los líquidos y el volumen del bolo

se indicarán en función del resultado del MECV-V.

En caso de que nuestro paciente presente degluciones fraccionadas o residuos orales, seleccionaremos el bolo más pequeño y la textura en la cual los signos son menores. En esta situación es importante proporcionar alimentos que aseguren un bolo cohesionado. Para evitar de entrada la textura puré, que generalmente se asocia a anorexia y menor ingesta, podemos probar la administración de alimentos de muy fácil masticación o nivel 2 de la dieta de disfagia (Tablas I y II). Si presenta incompetencia del sello labial podemos ayudarle manualmente al cierre mandibular, como se aprecia en las Figuras 4 y 5, desde una posición anterior o lateral del cuidador.

Los residuos faríngeos son indicativos de un déficit de la motilidad faríngea, y pueden constituir un riesgo de aspiración postdeglutoria. En este caso está indicado enseñar al paciente a realizar varias degluciones “en seco” tras el bolo, o bien enseñarle a carraspear, para aclarar los residuos y eliminarlos de su faringe. Asimismo, se han de adaptar los alimentos de forma que mejore su deslizamiento y propulsión. La textura de la dieta dependerá del grado de severidad de la lesión. Los pacientes con una disfunción faríngea severa precisarán alimentos de textura



**FIGURA 4 y 5.** Ayuda manual al cierre mandibular durante la fase oral, desde una posición anterior y lateral. Tomado de Cot F.

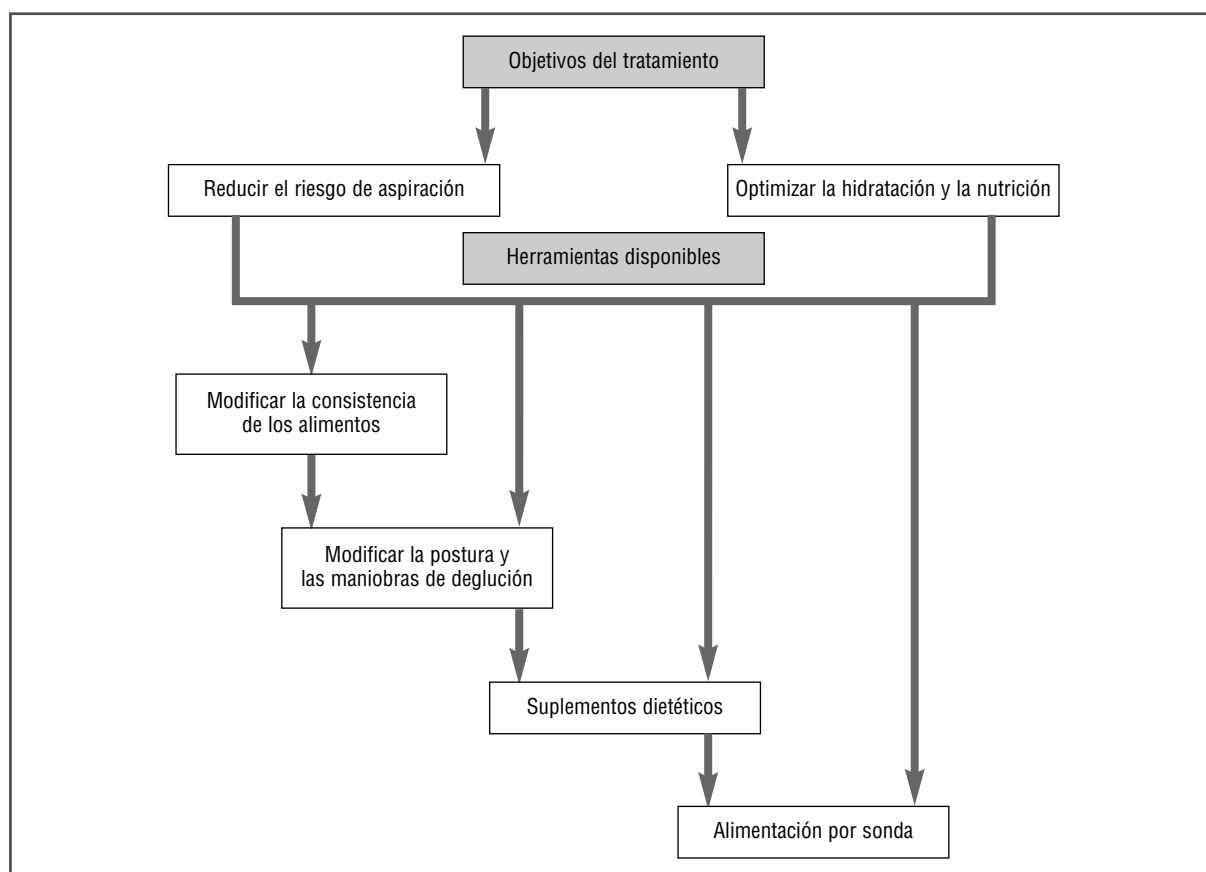


FIGURA 6. Organigrama del tratamiento de la disfagia orofaríngea.

homogénea y de consistencia muy fluida (líquido claro o néctar) (Tabla II), que resbalen fácilmente, mientras que en caso de afectación leve será suficiente con una dieta de muy fácil masticación o nivel 2, evitando alimentos con alto riesgo de atragantamiento (Tablas I y III), y alternando los alimentos sólidos con pequeños sorbos de líquido.

En caso de que durante la exploración clínica no se encuentre ningún signo de alteración en la eficacia o la seguridad de la deglución, es importante tener en cuenta las características físicas, fisiológicas y cognitivas, y la edad del paciente, para poder determinar el tipo de alimentación y la hidratación más adecuados. Si el paciente es consciente, presenta buena movilidad y sensibilidad orofaríngeas, y tiene un buen control cervical y un nivel cognitivo suficiente, podemos permitir la ingesta de líquidos y alimentos a voluntad, aunque observando la posible presencia de signos de disfagia en las ingestas siguientes a la exploración, durante unos días. Si el paciente no cuenta con estas características,

como puede ser el caso de un anciano frágil o un paciente post-AVC, es recomendable reducir el volumen del bolo y utilizar espesantes, mientras no sea posible realizar una prueba funcional que defina la presencia o ausencia de algún signo que no haya sido posible detectar con la exploración clínica, como pueden ser las penetraciones y/o las aspiraciones silentes. Las recientes revisiones de evidencia científica sobre la rehabilitación del AVC nos indican que entre un 9% y un 14% de los AVC agudos son aspiradores silentes detectados sólo por VFS<sup>15</sup>.

## >> EXPLORACIÓN INSTRUMENTAL DE LA DISFAGIA OROFARÍNGEA

Las revisiones de evidencia científica disponibles en la actualidad recomiendan:

1. La disfagia debe ser diagnosticada lo antes posible, preferiblemente por personal entrenado, utilizando un protocolo simple y validado<sup>27</sup>. Nivel de evidencia 2<sup>+</sup>. Grado de recomendación B.



2. La evidencia clínica disponible apoya la valoración de la tos voluntaria y la sensibilidad faríngea con un test clínico simple. El reflejo de náusea no es válido como test de evaluación de la disfagia<sup>15</sup>. Nivel de evidencia 2<sup>+</sup>. Grado de recomendación B.
3. Toda persona con alteración de la deglución debe ser valorada por un especialista para poner en marcha técnicas de deglución seguras y estrategias dietéticas adecuadas<sup>15</sup>. Nivel de evidencia 1<sup>+</sup>. Grado de recomendación A.
4. Las limitaciones de la exploración clínica en la cabecera del enfermo (*bedside*), especialmente en cuanto que no detecta las aspiraciones silentes y no informa sobre la eficacia de los tratamientos, hacen necesaria una exploración instrumental<sup>35,36</sup>. Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.

Por todo ello, si nuestro paciente ha presentado signos de disfagia en la exploración clínica y/o el MECV-V hemos de realizar una exploración instrumental que nos ayude a diagnosticar el trastorno funcional y a prescribir el tratamiento dietético o rehabilitador más adecuado. En la

actualidad, las dos técnicas disponibles son la fibroendoscopia o *fiberoptic fndoscopic fvaluation of fwallowing* (FEES) y la videofluoroscopia (VFS), cada una con sus ventajas y sus limitaciones.

En la Figura 6 de la página anterior se indican las herramientas terapéuticas de la disfagia orofaríngea y su secuencia temporal de instauración, y en la Figura 7 se muestra el algoritmo de decisión del tratamiento nutricional en los pacientes con disfagia Orofaríngea.

### La fibroendoscopia de la deglución (FEES)

El término FEES (*fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*) se introdujo en 1988 en trabajos que proponían la utilización del fibroscopio flexible para la exploración de la deglución orofaríngea, aunque los ORL ya venían utilizándolo desde 1975 para explorar la nasofaringe y la laringe. La primera descripción de la técnica ha sido ampliada y modificada posteriormente por varios autores, y se admiten algunas variaciones según el tipo de pacientes que se vayan a estudiar, la

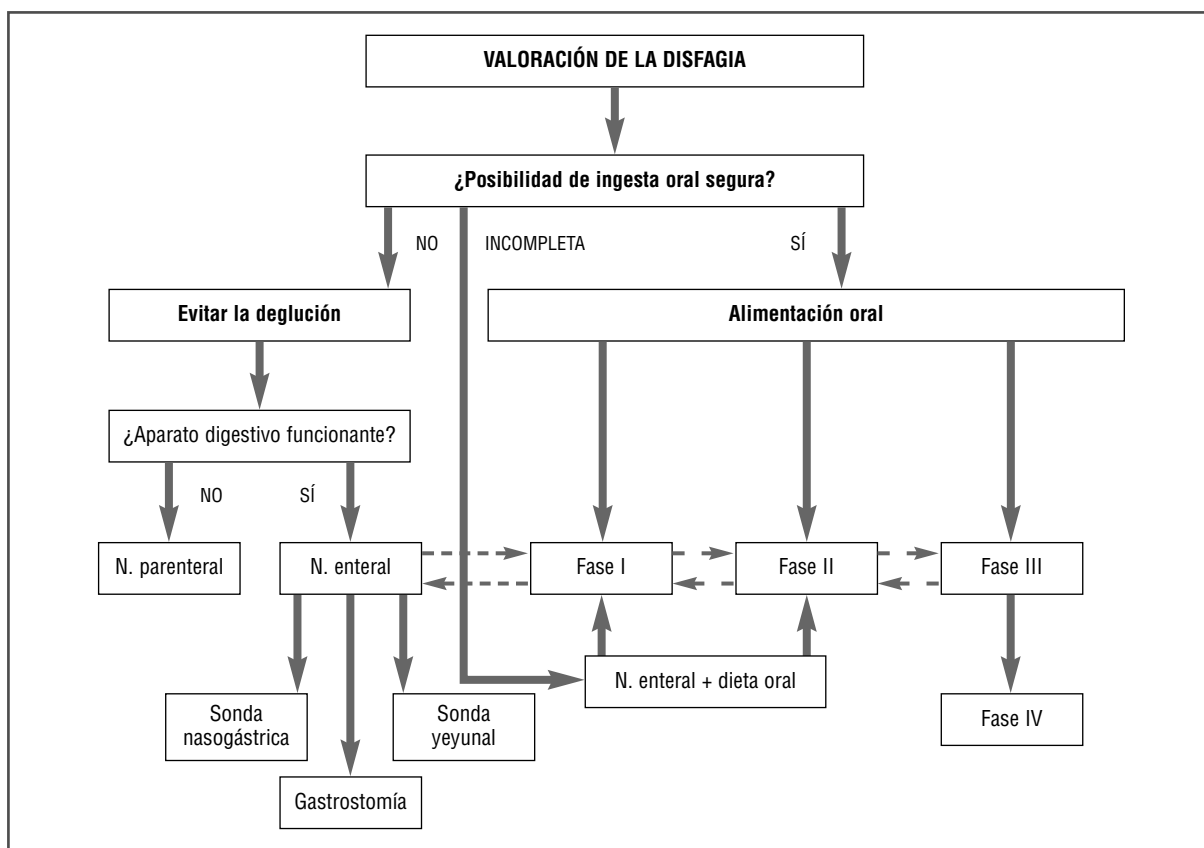
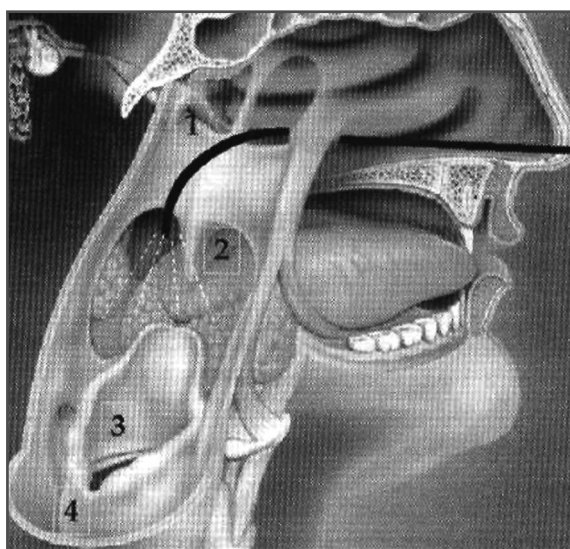


FIGURA 7. Tratamiento nutricional de la disfagia orofaríngea.



**FIGURA 8.** Exploración instrumental por fibroendoscopia (FEES). Nos muestra una visión directa de la faringolaringe durante la deglución.

edad, las complicaciones médicas que presenten y los objetivos que se persigan. Actualmente se utiliza un fibroscopio flexible conectado a una fuente de luz, y un aparato de vídeo para grabar la secuencia de imágenes de la deglución. Debemos disponer de alimentos sólidos, y texturas *pudding*, néctar y líquida, teñidos con colorante alimentario, para explorar las diferentes texturas y volúmenes.

El procedimiento, descrito por Langmore en 1988<sup>38</sup>, surge como alternativa a la exploración clásica con bario, y consiste en la introducción de un fibroscopio flexible a través de la fosa nasal hasta el *cavum*, con lo que se obtiene una visión directa de la faringolaringe, como se aprecia en la Figura 8.

El protocolo de la exploración debe incluir una valoración de la competencia del sello velofaríngeo, de la simetría del movimiento velar y de un posible reflujo nasal. El explorador debe situar después el fibroscopio a la altura de la úvula, lo que permite explorar visualmente la configuración de la hipofaringe, la simetría de la base lingual, la forma de la epiglotis, la morfología de los senos piriformes y el aspecto y la simetría de la laringe, tanto en inspiración como en fonación, así como las anomalías morfológicas y funcionales. Una parte fundamental de la FEES es la exploración de las degluciones “secas”, sin alimento, que permite valorar la localización de

las secreciones y la capacidad del paciente para liberarlas. La exploración de la deglución con alimento se realiza con volúmenes crecientes (3, 5, 10, 15 y 20 cc.) y en texturas *pudding*, néctar, líquida y sólida (galleta), valorando el paso del alimento a la hipofaringe, la penetración y la aspiración, tanto sintomática como silente, así como la capacidad del paciente para liberar los residuos de la vía respiratoria<sup>39</sup>. Además, durante la exploración podemos introducir cambios en la postura cervical o maniobras de compensación para valorar su eficacia en la reducción de los signos de disfagia.

La FEESST (*fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing*) es una variación técnica de la FEES descrita por Aviv<sup>38,40</sup>, en la cual se añade la estimulación del reflejo laríngeo adductor, vehiculado por el nervio laríngeo superior, como valoración de la sensibilidad faringolaríngea. Esta valoración sensitiva se realiza por medio de pulsos de aire que estimulan la mucosa del repliegue ariepiglótico, obteniendo una respuesta refleja de tipo sensitivo-motora, de adducción de los repliegues vocales.

### Conocimientos de Evidencia Clínica sobre la FEES

Muchas guías de práctica clínica (GPC) no recogen el papel de la FEES en el diagnóstico de la disfagia, a pesar de su uso desde 1988. La *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>27</sup> indica, con un nivel de recomendación C, que tanto la FEES como la VFS son métodos válidos para el diagnóstico de la disfagia, y que el clínico debe considerar cuál es el más apropiado en cada momento, en función de las características del paciente. En su revisión, la SIGN lo valora como un procedimiento tan efectivo como la VFS en la detección de penetración laríngea y aspiración, con la ventaja de poder observar el movimiento del bolo al entrar en la hipofaringe, así como la efectividad de las maniobras de protección de vías aéreas. No recomiendan su uso para estudiar el movimiento del bolo en la fase oral o en la de preparación, pero es de elección en pacientes con disfonía y disfagia. Por otro lado tiene la ventaja de poder realizarse en la cabecera de la cama, en pacientes con movilidad limitada o incluso ingresados en la UCI, ser barata y poder repetirse tantas veces como sea necesario.

Los trabajos que valoran su eficacia como método diagnóstico lo hacen comparándola con la VFS, valorando el riesgo de aspiración y la neumonía como datos principales, aunque es sabido que el riesgo de neumonía depende de múltiples factores, la cantidad de material aspirado, la carga bacteriana, la pluripatología, la plurifarmacología, etc.<sup>41</sup>. El primer trabajo que estudia la validez y la utilidad de la FEES para estudiar la disfagia orofaríngea se publicó en 1991<sup>41</sup>: valora la sensibilidad y la especificidad de la exploración, comparándola con la VFS, y concluye que la FEES es un procedimiento de alta especificidad y sensibilidad, que detecta la mayoría de los síntomas de disfagia en la fase faríngea, y que tiene ventajas con respecto a la VFS, como el hecho de realizarse en la cabecera del enfermo, ser barata, no irradiar y poder repetirse las veces que se precise, siendo, por tanto, un método válido para evaluar la disfagia orofaríngea. Dado el número de pacientes y que no es un trabajo aleatorizado presenta un nivel de evidencia 3 con grado de recomendación D.

Otro trabajo más reciente, aleatorizado<sup>42</sup>, compara la FEESST con la VFS, midiendo los resultados en función de las neumonías, con un seguimiento durante un año. Concluye que la incidencia de neumonía y el intervalo libre de neumonía no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones, aunque la edad avanzada y la alteración en la sensibilidad faringolaríngea se relacionaban con un mayor riesgo de desarrollar neumonía. El trabajo tiene como inconveniente el número pequeño de ambas muestras y la variedad de diagnósticos que presentaban los pacientes, por lo que tiene un nivel de evidencia 2.

La fiabilidad de la exploración, tanto inter- como intrajueces, ha sido estudiada por un único trabajo<sup>43</sup>, que utiliza una escala de penetración y aspiración validada originalmente para videofluoroscopia (*penetration-aspiration scale*). La comparación se realizó con la VFS, concluyendo que la VFS identifica con más fiabilidad los grados de severidad de la aspiración y que ambas pruebas se muestran fiables para discriminar entre penetración y aspiración.

En cuanto a la técnica en sí misma, la seguridad de la exploración se estudia sólo sobre casos, aunque con una muestra grande, y se utiliza la FEESST<sup>44</sup>. Se estudian la presencia de epistaxis

nasal, el posible compromiso aéreo, el disconfort y el ritmo cardiaco del paciente, con escasas incidencias identificadas, afirmando que la FEESST es un método seguro para evaluar la disfagia, y que puede utilizarse en unidades de crónicos, lo que supone un nivel de evidencia 3.

La utilización del azul de metileno como colorante para teñir el alimento<sup>45</sup>, y el uso o no de anestesia tópica nasal, no parecen variar ni el confort del paciente ni la sensibilidad faringolaríngea y, por tanto, la fiabilidad para detectar los signos de disfagia<sup>46,47</sup>.

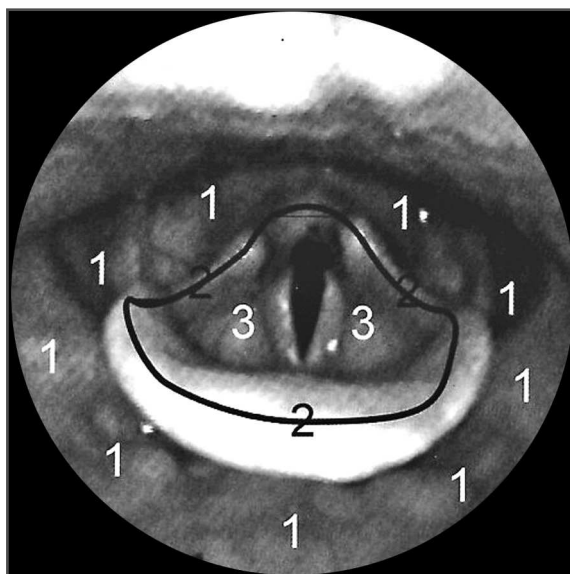
La evidencia clínica sobre la utilidad y la fiabilidad de la FEES como método diagnóstico de la disfagia no es mucha, dada la ausencia de trabajos serios aleatorizados; pero a modo de conclusiones podemos decir que es fiable, que reduce la incidencia de neumonías, y que es segura, bien tolerada, repetible y barata.

### **Conducta ante un paciente con signos de disfagia en la FEES**

Para valorar los signos clínicos obtenidos en la FEES es conveniente utilizar un registro de signos de alteración de la eficacia y la seguridad de la deglución, tanto en la fase oral como en la faríngea:

- En la fase oral: competencia del sello labial, apraxia deglutoria, control y propulsión del bolo, degluciones fraccionadas, regurgitación nasal, penetraciones o aspiraciones predeglutorias.
- En la fase faríngea: residuos en vallécula, senos piriformes o faringe, déficit de apertura del esfínter esofágico superior (EES), grado de protección de la vía aérea, consignando la báscula de la epiglotis, la adducción de bandas ventriculares y el cierre glótico, la penetración vestibular, la aspiración durante y después de la deglución.

En nuestra experiencia es muy útil incluir datos de la exploración faringolaríngea sin bolo y de la sensibilidad laríngea, un registro de los signos de disfagia durante la deglución del alimento en cada textura y volumen, y alguna forma de anotación de cómo el paciente gestiona sus secreciones basales y la capacidad de éste para expulsarlas de la laringe. Nuestro equipo es partidario de la Escala de Secreciones Basales de Langmore<sup>39</sup>,



**FIGURA 9.** Visión directa de la laringe con nasofibroscopio. Severidad de la aspiración en función de la localización de las secreciones basales observadas en la FEES y los residuos de alimento tras la deglución. La localización 1 supone un bajo riesgo de aspiración. La 2 un riesgo moderado, y la 3 supone un alto riesgo de aspiración de secreciones basales. Tomado de Langmore, SE.

que se muestra en las Figuras 9 y 10, por ser sencilla de utilizar y proporcionar datos espaciales claramente identificables.

Anotaremos también si se ha introducido en la exploración alguna variación postural o maniobra de compensación, y su repercusión sobre la disfagia.

La FEES está especialmente indicada en pacientes con disfonía y disfagia, como pueden ser los pacientes con secuelas quirúrgicas en la faringe o laringe, hemiplejias faringolaríngeas de diversas etiologías (lesiones de tórax alto, cervicales, secuelas quirúrgicas o de radioterapia, etc.). Un caso típico podría ser un paciente con hemiparesia y hemihipoestesia faringolaríngea de origen quirúrgico o neurológico. En la exploración anatómico-funcional lo más probable es que encontráramos un cierre glótico incompetente en la fonación y en la tos, con probable parálisis cordal del lado afecto, secreciones abundantes en el seno piriforme afectado y quizá incluso en la glotis, hipoestesia faringolaríngea de ese lado y, según la etiología, podría presentar hemiparesia del velo palatino con reflejo nauseoso enlentecido ipsilateral, y posible afectación de la base lingual con dificultad en el retroceso lingual o incluso hipomovilidad de esa hemilengua. Es

posible que nuestro paciente presente signos de alteración en la eficacia de la deglución, con residuos orales, en vallécula o faríngeos. Recomendaremos la textura más homogénea y compacta al volumen mayor que el paciente puede tolerar, sin fraccionarlo excesivamente. Inicialmente se indicará una fase 1 de la dieta de disfagia con ingesta de alimentos de textura puré (Tabla I) y espesante para líquidos hasta obtener una textura miel (Tabla II). Muy posiblemente se podría progresar a una dieta nivel 2 para disfagia o de muy fácil masticación evitando los alimentos con residuos que pueden incrementar el riesgo de atragantamiento (Tabla III).

Si apreciamos un reflejo deglutorio enlentecido, con penetración del bolo al vestíbulo laríngeo en textura néctar o líquido, nuestro paciente presenta una disfagia orofaríngea a líquidos. Podemos valorar si el paciente es capaz de eliminar el líquido de la laringe carraspeando o tosiendo, y deglutiendo a continuación. La penetración también puede evitarse lateralizando la cabeza al lado afecto, para facilitar el paso del bolo por el lado sensitivo de su faringolaríngeo, según se muestra en la Figura 11. La recomendación dietética sería la ingesta de líquidos en la viscosidad y el volumen más seguros.

En el caso de presentar aspiración, valoraremos también la presencia o ausencia de tos refleja, si el paciente es capaz de realizar una tos voluntaria potente que expulse el alimento aspirado, y si la lateralización cervical es útil para evitar la aspiración en la misma textura y volumen. Si la báscula epiglótica es insuficiente, solicitaremos una flexión-lateralización cervical para explorar la posible aspiración en la textura y volumen sintomáticos. Si el paciente no ha realizado ningún tratamiento rehabilitador, podemos solicitar una

#### **Escala de Secreciones Basales:**

(Langmore, 2001)

0. Normal (húmedo).
1. Acúmulo fuera del vestíbulo laríngeo en algún momento.
2. Acúmulo transitorio en el vestíbulo con rebosamiento ocasional, pero que el paciente puede aclarar.
3. Retención salivar manifiesta en vestíbulo, constante y que no puede aclarar.

**FIGURA 10.** Escala de Secreciones Basales de Langmore. Adaptado de Langmore, SE.

apnea forzada durante la deglución para mejorar la protección de la vía aérea y comprobar si ello evita la aspiración. Si el paciente ha sido entrenado en alguna maniobra de compensación podremos comprobar su eficacia para reducir o evitar los signos de disfagia.

Las modificaciones alimentarias se establecerán en función de los síntomas y las alteraciones observadas en las exploraciones instrumentales (Tabla IV), qué textura es la conflictiva, sólidos, *pudding* o líquidos y qué volumen ofrece una mayor seguridad para la deglución, recomendando espesantes para los líquidos si fuera una disfagia neurógena a líquidos. La ingesta de alimentos con variaciones de temperatura y ácidos parece estimular el reflejo deglutorio desde un punto de vista empírico, pero no hay trabajos que lo demuestren.

En el caso de nuestro hipotético paciente, con hemiparesia y hemihipoestesia faringolaríngea, y una posible afectación de base lingual y velo palatino ipsilateral, las técnicas terapéuticas que podríamos recomendar, en función de su estado de alerta, nivel de aprendizaje y control postural, son las siguientes:

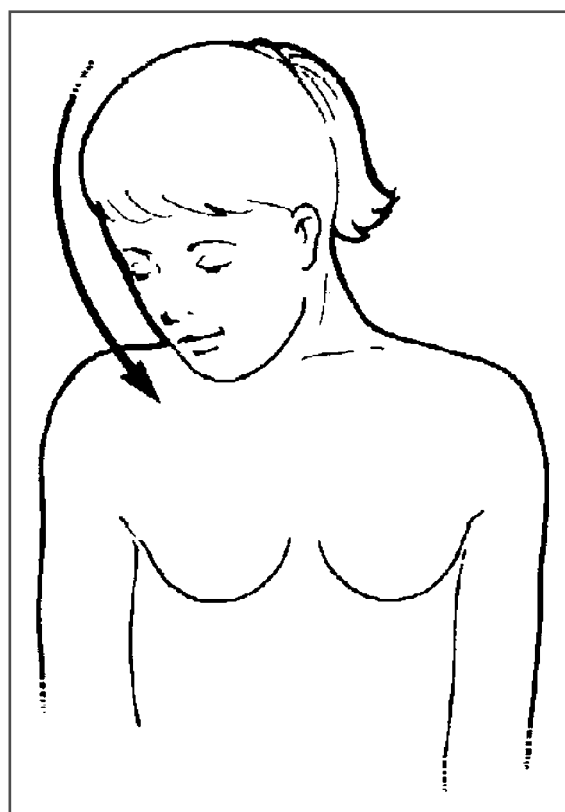
#### 1. Incremento sensorial oral:

Ayuda a alertar al sistema nervioso central antes de la deglución, ya que aumenta la conciencia sensorial. Es especialmente útil cuando hay alteraciones de la sensibilidad oral y faríngea y cuando está presente el signo de trastorno de la deglución denominado apraxia de la deglución, que se caracteriza por la existencia de un retraso para iniciar la deglución.

Las estrategias de incremento sensorial implican:

**Modificación del volumen y la viscosidad:** si el paciente y su clínica lo permiten se le dan bolos más grandes y si es posible, de consistencias diferentes.

**Estimulación térmica/táctil:** consiste en proporcionar alimentos calientes o fríos (helados, hielo) que desencadenan el mecanismo de la deglución<sup>48,49</sup>. Se realizan toques, roces o presión de alguna zona específica, como son la base lingual, los pilares palatinos o presionan-



**FIGURA 11.** Flexión-lateralización hacia el lado afecto. Dirige el bolo hacia la hemilaringe con sensibilidad preservada, lo que contribuye a proteger la vía aérea.

do la lengua con la cuchara al introducir el alimento.

**Combinación de sabores:** pasar de un sabor a otro muy diferente (de ácido a amargo, de dulce a salado). Los ácidos parecen ser estimulantes de la deglución.

**Estimular la salivación:** los olores y la visión de alimentos apetitosos estimulan la salivación y ésta desencadena la necesidad de deglutir.

Es importante reducir las distracciones visuales y auditivas durante la comida, para centrar la atención del paciente en el acto de deglutir, lo cual puede ayudar a que la deglución sea más segura y eficaz<sup>48</sup>.

#### 2. Técnicas posturales:

Facilitan que una deglución sea segura y eficaz de manera rápida y sin muchas complicaciones. Implican poca fatiga, son de fácil adapta-

ción y se pueden combinar entre sí para solucionar más de una alteración a la vez. Pueden utilizarse incluso en personas con trastornos cognitivos.

Las técnicas posturales más indicadas en nuestro paciente-caso son:

Flexión anterior del cuello: el paciente debe colocar la barbilla hacia abajo con la espalda recta, como intentando contactar con el pecho, tal como se ha mostrado en la Figura 2. Permite cerrar la vía aérea, protegiéndola de las penetraciones y aspiraciones<sup>50</sup>.

Rotación de la cabeza hacia el lado dañado: ligero giro e inclinación del cuello, bajando la barbilla hacia el lado dañado, dejando libre y sin opresiones el lado sano, como se muestra en la Figura 10. Su objetivo es dirigir el bolo hacia el lado sano, reduciendo la presencia de residuos en la base de la lengua y en la hipofaringe, y facilitando la apertura del EES<sup>51</sup>.

Deglución en decúbito lateral: acostado recto boca arriba o de costado sobre una superficie consistente. Impide la caída del bolo por gravedad hacia la faringe y evita la aspiración de residuos faríngeos.

### 3. Praxias:

Consisten en el entrenamiento de la movilidad, el tono y la sensibilidad de los órganos que intervienen en la deglución. Van dirigidos a mejorar las fases preparatoria y oral, al igual que la musculatura suprahioides<sup>52</sup>. Principalmente, se trata de realizar praxias orofaciales y de cuello que se deben ejercitar repetidamente con el objetivo de mejorar la fisiología de la deglución, pero también se recomienda trabajar combinándolas con estimulación de la sensibilidad y ejercicios de relajación.

Las praxias deben ir dirigidas a mejorar la movilidad, la fuerza, el tono y el recorrido muscular de:

- *Labios*, para intentar conseguir un sello labial competente, evitando que el alimento se derrame fuera de la boca.
- *Lengua*, órgano de relevante importancia para la deglución, ya que su adecuada movilidad y su fuerza favorecen la formación y el

control del bolo, permiten la eficacia del sello glosopalatal y además son las encargadas de propulsar el bolo hacia la hipofaringe. Por esto las praxias linguales deben ir dirigidas a mejorar la amplitud de movimiento, la resistencia y la fuerza, en especial la de propulsión.

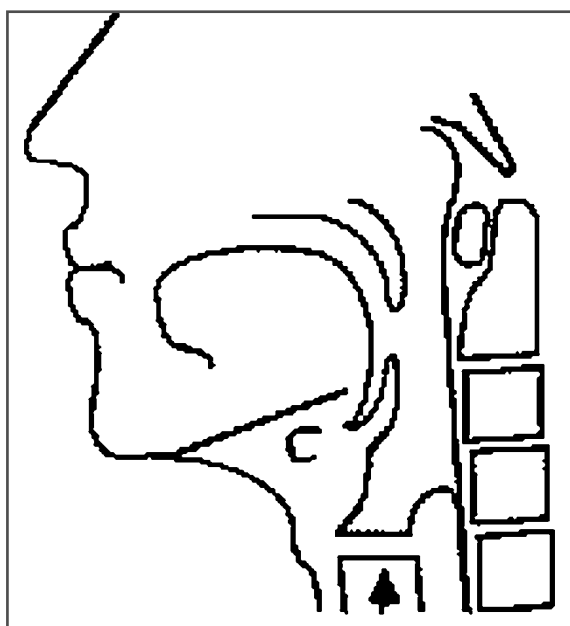
- Otras praxias que no se pueden dejar de ejercitar, en función de la sintomatología, el control cefálico, el tono velar o la disfonía son aquellas que van dirigidas a mejorar la movilidad del *maxilar*, *el velo del paladar* y también las específicas para la *aducción de las cuerdas vocales*, que todos los logopedas conocen y son capaces de enseñar a nuestros pacientes<sup>53,54</sup>.

### 4. Maniobras compensatorias:

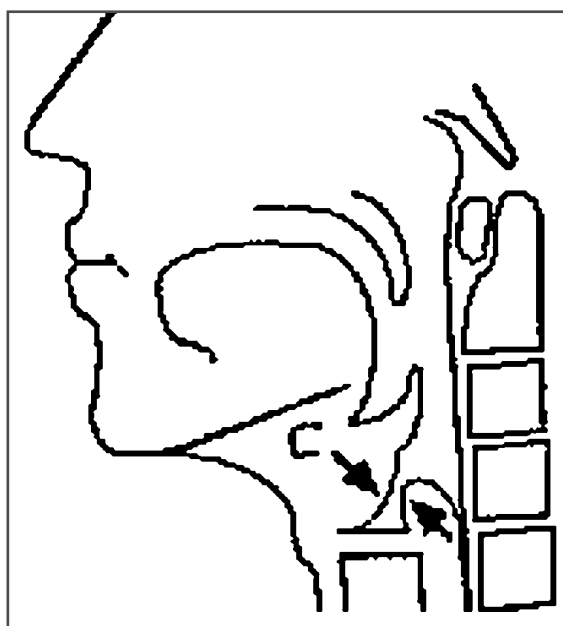
El tratamiento de la disfagia orofaríngea tiene como objetivo mantener la alimentación por vía oral y evitar las complicaciones respiratorias. El tratamiento debe basarse en diferentes estrategias de rehabilitación, cuyo objetivo es mantener el estado nutricional del paciente, evitando las neumonías por aspiración. Dicho tratamiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinar con la participación del familiar. Entre las estrategias de rehabilitación se encuentran las maniobras compensatorias, que son maniobras voluntarias que ayudan a modificar la fisiología de la deglución, por lo que cada maniobra está específicamente dirigida a compensar alteraciones biomecánicas específicas que hayamos observado en la exploración instrumental, en este caso, la FEES. Para su aplicación, el paciente debe estar cognitivamente íntegro y ser colaborador, ya que debe ser capaz de entenderlas, practicarlas y asimilarlas hasta realizarlas de forma automatizada<sup>1,55</sup>. Los efectos sólo son evidenciables a medio y largo plazo, pero cuando el paciente aprende a utilizar estas maniobras de forma continua, habitualmente mejora<sup>1</sup>.

Todas las maniobras parten de una adecuada posición (sentado con espalda recta) y de un buen estado de alerta, sin distracciones, ya que requieren de la capacidad de seguir órdenes y del aumento de esfuerzo muscular.

Las maniobras cuyo objetivo es cerrar la vía aérea evitando las penetraciones y aspiracio-



**FIGURA 12.** Maniobra supraglótica. Consiste en el cierre voluntario de la glotis antes y durante la deglución, con tos posterior para expulsar los posibles residuos. Tomado de Logemann JA.



**FIGURA 13.** Maniobra súper supraglótica de Logemann JA. El objetivo es que el paciente consiga cerrar las bandas ventriculares, adelantar los aritenoides y aumentar el espacio vallecular.

nes son la supraglótica y la súper supraglótica. Las maniobras que ayudan a facilitar el paso del bolo evitando los residuos faríngeos y las aspiraciones postdeglución son la deglución forzada, la doble deglución y la maniobra de Masako. La maniobra que facilita el paso del bolo, pero que a su vez permite prolongar la duración de apertura del esfínter esofágico superior, es la maniobra de Mendelssohn que se puede complementar con la maniobra de Shaker, que es un ejercicio que, además de facilitar la apertura del esfínter superior, favorece el cierre glótico y fortalece los elevadores laríngeos.

Dado que es muy probable que nuestro paciente presente dificultades en la protección de la vía aérea y, quizá, en la propulsión del bolo, la indicación terapéutica más adecuada para él será el aprendizaje de:

**Maniobra supraglótica:** su misión es cerrar la vía aérea de manera voluntaria, cerrando las cuerdas vocales antes y durante la deglución. Es útil en pacientes con penetraciones o aspiraciones durante la fase faríngea, por causas estructurales o funcionales. Para su ejecución, según se muestra en la Figura 12, el paciente debe hacer una apnea voluntaria antes de la deglución y mantenerla durante la misma; al

acabar la deglución debe toser para movilizar los residuos faríngeos y volver a deglutir para eliminarlos<sup>1</sup>.

**Maniobra súper supraglótica:** antes y durante la deglución cierra las bandas ventriculares, facilita un movimiento anterior de los aritenoides y aumenta el espacio vallecular; de esta manera cierra la vía aérea y evita la acumulación de los residuos faríngeos (Fig. 13). Requiere un esfuerzo muscular, ya que durante la deglución se ejerce fuerza en la musculatura laríngea para empujar el bolo hacia el esófago.

**Maniobra de deglución forzada o deglución de esfuerzo:** su objetivo es aumentar el movimiento posterior de la base de la lengua durante la deglución para mejorar la propulsión del bolo, favorece la contracción faríngea y evita la acumulación de residuos en la vallecula. Es útil en pacientes con deficiente propulsión del bolo. Se realiza una deglución enviando el bolo desde la boca hacia la faringe ejerciendo fuerza en toda la musculatura y se puede acompañar de un movimiento de extensión del cuello.

**Maniobra de Masako:** maniobra que ayuda al cierre de la nasofaringe, evitando las regurgi-

taciones nasales, estimula los constrictores faríngeos y fortalece la base de la lengua. Se puede realizar haciendo una deglución con bolo o sin él. En caso de realizarla con bolo, ayuda a evitar la acumulación de residuos en la vallécula, y en caso de hacerla sin bolo, servirá para fortalecer el movimiento de propulsión de la base de la lengua. Para realizarla, el paciente debe detener la punta de la lengua en la parte anterior de la boca y hacer la deglución sin mover la punta de su posición<sup>1</sup>.

La selección de las estrategias de rehabilitación dependerá de la severidad de los signos de alteración de la eficacia y/o la seguridad de la deglución. La rehabilitación puede ir desde un cambio postural hasta la combinación de cambios de postura con maniobras; pero la rehabilitación debe ser “a medida” del paciente y adaptada a su evolución según la etiología y las consecuencias de la disfagia. Las estrategias de rehabilitación propuestas se deben reducir sólo a las necesarias y es muy importante involucrar a la familia o al cuidador, ya que son los encargados de verificar la aplicación de cada estrategia; por esta razón, es de relevante importancia explicar tanto al paciente como a los familiares (de manera clara y sencilla), en qué consisten sus dificultades en la deglución, así como el objetivo de las estrategias de rehabilitación.

### La videofluoroscopia

La videofluoroscopia (VFS) se desarrolló inicialmente a partir de la prueba de bario para estudio esofágico, y fue modificada para estudiar la deglución por Logemann en 1983. A partir de entonces se ha considerado la prueba de referencia para el diagnóstico de la disfagia orofaríngea, y por medio de ella se ha estudiado la fisiología de la deglución en los últimos 20 años<sup>1</sup>.

La VFS es una técnica radiológica dinámica que consiste en la obtención de una secuencia en perfil lateral y anteroposterior de la ingesta de diferentes volúmenes y viscosidades (líquido, néctar y *pudding*) de un contraste hidrosoluble, idealmente de la misma viscosidad que la utilizada en el MECV-V<sup>11,12</sup>. Actualmente se considera esta técnica el patrón de oro del estudio de la disfagia orofaríngea<sup>12,15,56</sup>. Los objetivos de la VFS son evaluar la seguridad y la eficacia de la deglución, caracterizar las alteraciones de la deglución en términos de signos videofluoroscópicos, evaluar

la eficacia de los tratamientos y cuantificar el reflejo deglutorio<sup>56</sup>. Entre el 45% y el 90% de los adultos con enfermedades neurológicas y de los ancianos presentan alteraciones de la eficacia de la deglución que pueden dar lugar a malnutrición, y 2/3 de estos pacientes presentan alteraciones de la seguridad que pueden dar lugar a aspiraciones<sup>33</sup>. Además, la VFS permite identificar entre 1/3 y un 1/4 de estos pacientes que van a presentar aspiraciones silentes no diagnosticables clínicamente y que por tanto estarán en riesgo elevadísimo de presentar una neumonía aspirativa<sup>33</sup>. La VFS es también el método de referencia para el estudio de la disfagia orofaríngea en pacientes pediátricos.

### Signos videofluoroscópicos de la fase oral

Los principales signos de alteraciones de la eficacia de la fase oral son la apraxia y la disminución del control y de la propulsión lingual del bolo. Muchos pacientes presentan apraxia deglutoria (dificultad, retraso o imposibilidad en iniciar la fase oral) después de un AVC. Este síntoma también se observa en pacientes con Alzheimer o con una disminución de la sensibilidad oral<sup>57</sup>. Las alteraciones del control lingual (imposibilidad de formar el bolo) o de su propulsión van a causar un residuo oral o en la vallécula cuando la alteración es de la base de la lengua. El principal signo acerca de la seguridad de la fase oral es la insuficiencia del sello palatogloso (lengua-paladar blando), disfunción muy grave que va a originar la caída del bolo a la hipofaringe antes del disparo del patrón motor deglutorio faríngeo y mientras la vía respiratoria está todavía abierta, provocando una aspiración predeglutoria. La insuficiencia del sello palatogloso es uno de los principales mecanismos de aspiración en pacientes pediátricos con parálisis cerebral<sup>58</sup>.

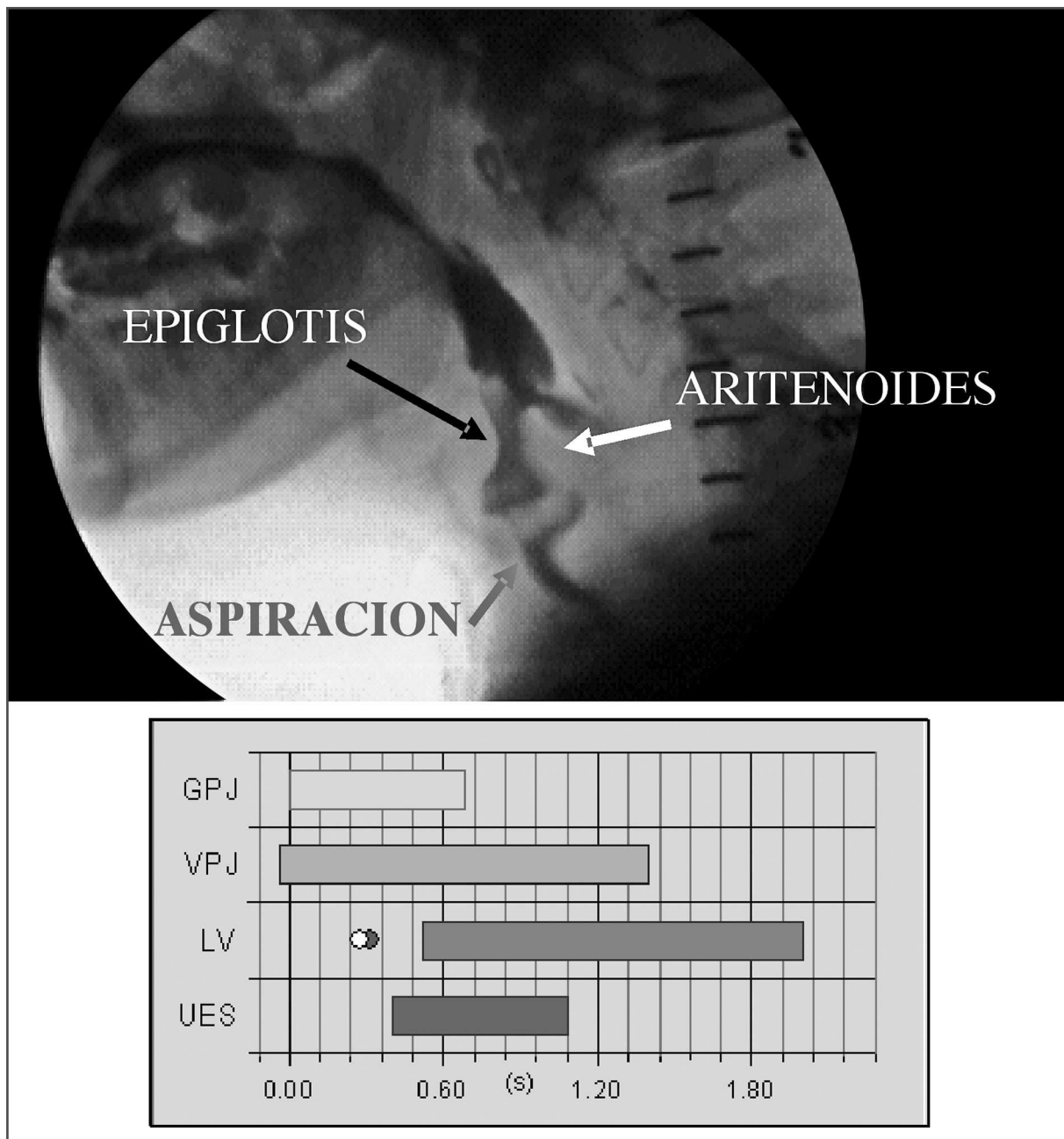
### Signos videofluoroscópicos de la fase faríngea

Los principales signos videofluoroscópicos de la eficacia de la fase faríngea son el residuo hipofaríngeo y las alteraciones de apertura del esfínter esofágico superior (EES). Un residuo hipofaríngeo simétrico en ambos senos piriformes se debe a una contracción faríngea débil, muy frecuente en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, y predispone a la aspiración postdeglutoria<sup>57</sup>. Los pacientes con AVC pueden presentar un residuo unilateral



como consecuencia de una parálisis faríngea unilateral. Los signos videofluoroscópicos de la seguridad de la fase faríngea son la lentitud o la incoordinación del patrón motor deglutorio faríngeo y las penetraciones y/o aspiraciones. Se denomina penetración a la entrada de contraste en el vestíbulo laríngeo sin rebasar las cuerdas vocales. Si se produce una aspiración, el contraste atraviesa las cuerdas y pasa al árbol

traqueobronquial (Fig. 13)<sup>33,59</sup>. La posibilidad de digitalización y análisis cuantitativo de las imágenes de la videofluoroscopia permite en la actualidad una medida precisa del patrón motor orofaríngeo en los pacientes con disfagia (Fig. 3). Nuestro grupo ha observado que la lentitud en el cierre del vestíbulo laríngeo y la lentitud en la apertura del esfínter esofágico superior (Fig. 14)



**FIGURA 14.** Imagen videofluoroscópica de una aspiración secundaria a una lentitud en el cierre del vestíbulo laríngeo (>200 ms) y en la apertura del esfínter esofágico superior. Diagrama de la respuesta motriz orofaríngea.

GPJ: sello glosopalatino; LV: vestíbulo laríngeo; VPJ: sello velopalatino; UES: esfínter esofágico superior.

son los parámetros más relacionados con la posibilidad de una aspiración<sup>22,33</sup>. Por otro lado, en nuestros estudios la existencia de residuos orofaríngeos se correlaciona estrechamente con la fuerza de propulsión lingual que determina la velocidad y energía cinética del bolo<sup>33</sup>. Los pacientes con enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y los ancianos frágiles comparten un deterioro de la respuesta motora orofaríngea (reflejo deglutorio) muy similar caracterizado por una respuesta motora muy lenta (>806 ms) con un severo retardo en el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo (>245 ms) y una gran debilidad en las fuerzas de propulsión del bolo (<0.20 mJ)<sup>33</sup>.

### Conocimientos de evidencia clínica sobre la VFS

La VFS se considera el método más completo y directo para el diagnóstico funcional de la deglución, pero no está exento de limitaciones: supone irradiación, puede ser difícil visualizar bien los tejidos blandos, no permite observar la deglución de secreciones basales ni la deglución sin alimento, entre otros. La *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) cita que en un alto porcentaje de pacientes con disfagia, la VFS no se puede realizar por razones a veces no inherentes a la prueba, sino secundarias a complicaciones sanitarias: inmovilidad, infecciones, escaso nivel de alerta, etc.<sup>34</sup>. El mayor coste económico de la exploración en comparación con la FEES, es otro de los puntos más criticados<sup>60</sup>, y en cuanto a la seguridad de la exploración, la radiación se considera un factor negativo, aunque en personas mayores no debería considerarse el principal inconveniente<sup>34</sup> dados los beneficios que se van a obtener. La VFS moderna se realiza con bario hidrosoluble, y no se han publicado trabajos que relacionen complicaciones serias por aspiración del contraste. Las reacciones alérgicas al bario son raras, sólo se estiman en dos por millón de pacientes<sup>61</sup>.

Desde el punto de vista de la evidencia clínica, cuando se sospecha una aspiración, la VFS se ha considerado durante años el método *Gold Standard* para confirmar el diagnóstico<sup>36</sup>. Los pacientes que aspiran alrededor de un 10% del bolo durante la exploración se consideran con un alto riesgo de neumonía<sup>25</sup>. El diagnóstico instrumental de la disfagia (tanto con VFS como con FEES) se asocia con el diagnóstico de la aspiración, pero

las revisiones de evidencia destacan la falta de trabajos que relacionen de forma definitiva la aspiración con el riesgo de desarrollar neumonía, ya que influyen otros factores, ya comentados. La diferente estandarización entre centros hace difícil establecer la fiabilidad de los datos que se valoran en la VFS, por lo que se cifra la fiabilidad inter- e intrajueces en un 66%-68% con un nivel de evidencia 2<sup>+</sup><sup>24</sup>.

La eficacia de la VFS como método diagnóstico se estudia comparándola con la FEES y la FEESST<sup>43</sup>, en diferentes diagnósticos, con un nivel de evidencia 2<sup>-</sup>. La necesidad de estudios aleatorizados hace difícil comparar ambos métodos y, por tanto, la decisión clínica de cuál utilizar en cada caso.

La AHRQ afirma que ambos métodos demuestran ofrecer más información que la exploración clínica *bedside*, pero que ninguno es superior al otro en términos de resultados en el paciente, ni en el nivel de sensibilidad para detectar la aspiración<sup>34</sup>. La crítica a este informe podría hacerse porque valora los resultados en función de las neumonías, y no realiza un análisis de la calidad de vida de los pacientes ni de otros parámetros funcionales.

Sólo hay un estudio que valora el coste-efectividad, y lo hace en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, no en pacientes con AVC, pero no valora otros aspectos como el equipo necesario, las complicaciones médicas, la necesidad o no de nutrición enteral o las sesiones de tratamiento<sup>52</sup>.

A pesar de la escasa evidencia disponible y de la dificultad de cuantificar la reducción de complicaciones pulmonares, la literatura científica coincide en que son necesarios programas sistemáticos de diagnóstico y tratamiento de la disfagia en los pacientes con ictus agudo, que es la población más estudiada desde el punto de vista de la disfagia<sup>34</sup>, con niveles de evidencia 2 y 3.

### Conducta ante un paciente con signos de disfagia en la VFS

Como en el caso del MECV-V y la FEES, exponemos las actuaciones terapéuticas en un hipotético paciente con signos de disfagia en la VFS. Un caso típico, en el que la VFS es especialmente útil, es el paciente con secuelas de cirugía y/o radioterapia en la orofaringe, ya que nos permi-

te visualizar los acontecimientos que ocurren en la fase oral, tanto en la preparación del bolo como en la fase de transporte oral. Si el paciente presenta déficit en el control y la propulsión del bolo, con preservación de la seguridad de la deglución, sería uno de los pocos casos en los que estaría indicada la **extensión cervical** como postura recomendada en el inicio de la fase de transporte orofaríngeo, para facilitar la caída del bolo a la faringe y evitar la regurgitación nasal. Es muy probable que nuestro paciente presente además hipomotilidad faríngea con residuos en la hipofaringe y riesgo, por tanto, de aspiración durante o después de la deglución. En este caso están indicadas la **maniobra de deglución forzada** o deglución de esfuerzo (Fig. 14) y la **maniobra de Masako**, ya explicadas anteriormente, con el fin de mejorar la propulsión del bolo tonificando la base de la lengua, evitando los residuos en vallécula, contribuyendo al cierre de la vía aérea y evitando la acumulación de residuos en la faringe. Las modificaciones dietéticas irán encaminadas a facilitar el transporte del bolo evitando los alimentos poco compactos, de difícil deslizamiento, con fibras o residuos.

**La maniobra de doble deglución** es otra técnica de rehabilitación útil en pacientes con residuo posdeglutorio, ya que facilita la movilización de los residuos faríngeos y minimiza el residuo post-deglutorio antes de realizar una nueva inspiración. Toma como base la maniobra de deglución forzada, pero se complementa con una segunda deglución en seco (sin bolo) después de haber hecho la deglución del bolo. De esta manera aumenta la propulsión lingual y el movimiento de la base de la lengua y consigue aclarar los residuos faríngeos.

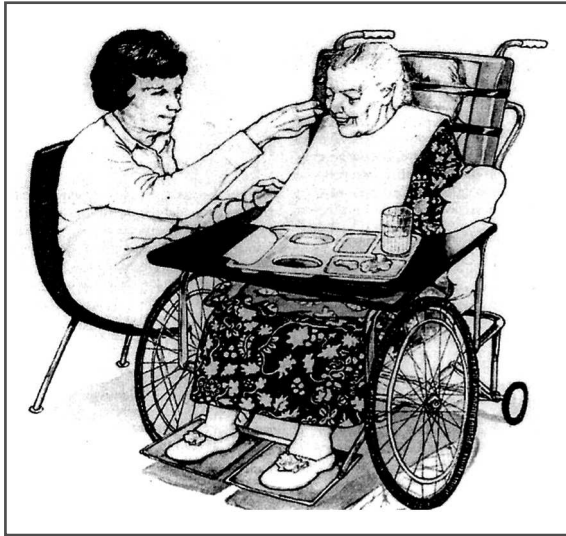
Otro tipo de paciente para el cual la VFS es de especial utilidad es el paciente con lesión neurológica, con espasticidad, que generalmente presenta una respuesta motriz orofaríngea lenta, con cierre vestibular enlentecido y en muchas ocasiones apraxia deglutoria. Es un paciente que presenta dificultades para iniciar la deglución y aspiraciones durante la deglución, a menudo silentes, sin reflejo de tos. En ocasiones observaremos en la VFS dificultades de apertura del EES secundarias a la espasticidad.

El tratamiento rehabilitador de la apraxia deglutoria son las estrategias de incremento



**FIGURA 15.** El correcto posicionamiento del paciente en sedestación facilita el desarrollo de las técnicas de rehabilitación.

sensorial ya expuestas, la realización de praxias orofaciales para mejorar el control y la coordinación muscular, y la adaptación dietética en función de la viscosidad y el volumen más seguros. La postura más adecuada para este tipo de pacientes es la **flexión cervical**, (Fig. 3) con o sin lateralización, en función de si los síntomas se localizan en una hemilaringe o en ambas (Fig.11). Son pacientes que muchas veces precisan un cuidador para alimentarse, por lo que la colaboración de la familia y los cuidadores en el tratamiento de la disfagia es fundamental. La postura del paciente, con una correcta alineación de su columna vertebral, como se muestra en la Figura 15, es básica para poder desarrollar las técnicas de rehabilitación expuestas, especialmente las posturales. La posición de la persona que alimenta al paciente, de frente o lateral, permitiendo la flexión cervical y la estimulación oral, y sin distractores en el entorno, son aspectos básicos que no hay que descuidar, ya que en muchos casos, si el nivel cognitivo del paciente no es alto, será la estrategia terapéutica más importante que podamos poner en marcha (Fig. 16).



**FIGURA 16.** Posición correcta del cuidador en el momento de la alimentación, a la altura del paciente o ligeramente por debajo, administrando el alimento de frente, permitiendo la flexión cervical y estimulando los labios y la lengua con la cuchara. Tomado de Cot F.

Si el nivel cognitivo, de atención y de aprendizaje de nuestro paciente neurológico es suficiente, podemos entrenarlo en técnicas más complejas:

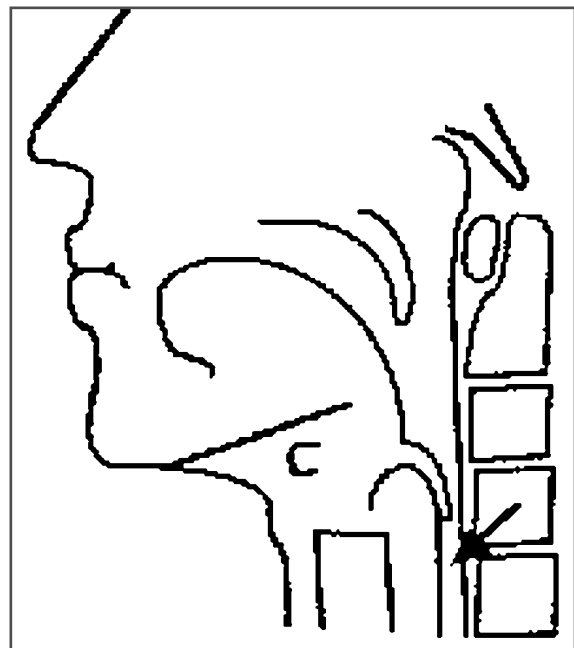
**La maniobra de Mendelsohn** permite incrementar la extensión y la duración de la elevación laríngea, y en consecuencia incrementa la duración y amplitud de la apertura del EES. Es una maniobra en la que se debe elevar la laringe voluntariamente, mantenerla elevada durante la deglución y unos segundos después de la deglución, prolongando así la apertura del esfínter esofágico superior (Fig. 17). El paciente debe ser consciente de este ascenso laríngeo, para lo cual puede sujetarse la laringe manualmente y mantenerla elevada durante la deglución y después de la misma <sup>1,62</sup>.

**La maniobra de Shaker** se realiza a manera de ejercicio –sin alimento y sin hacer ninguna deglución–, y consiste en que el paciente debe estar tumbado boca arriba y elevar la cabeza, sin desprender los hombros, hasta verse los pies. Se mantiene esta postura durante 15 segundos y se repite varias veces<sup>52</sup>.

Como hemos podido ver, la selección de las estrategias de rehabilitación dependerá de la severidad de los signos de alteración de la eficacia y/o la seguridad de la deglución. La rehabili-

tación puede ir desde un cambio postural hasta la combinación de cambios de postura con maniobras; pero la rehabilitación debe ser “a medida” del paciente y adaptada a su evolución según la etiología y las consecuencias de la disfagia. Las estrategias de rehabilitación propuestas se deben reducir sólo a las necesarias y es muy importante involucrar a la familia o al cuidador, ya que son los encargados de verificar la aplicación de cada estrategia; por esta razón, es de relevante importancia explicar tanto al paciente como a los familiares (de manera clara y sencilla), en qué consisten sus dificultades en la deglución, así como el objetivo de las estrategias de rehabilitación.

La disfagia neurógena se caracteriza por ser fundamentalmente una disfagia a líquidos, y lo más probable es que nuestro paciente neurológico presente una disfagia a líquidos, sobre todo a partir de la fase subaguda de la lesión. En pacientes con disfagia el volumen de líquidos ingeridos es inversamente proporcional a su consistencia. Para conseguir aumentar la viscosidad de los líquidos disponemos de los espesantes comerciales, que son almidones modificados, con sabor neutro o saborizados. Los primeros están indicados para espesar líquidos con sabor propio (caldos, zumos, leche, café, infusiones, etc.) mientras que los segundos, generalmente



**FIGURA 17.** Maniobra de Mendelsohn. Adaptado de Logemann JA.

**Tabla V. REQUERIMIENTOS HÍDRICOS BÁSICOS PARA ADULTOS**

Estado nutricional	Tipo de paciente/edad	Requerimientos hídricos
Normopeso	Joven activo (16-30 años)	40 mL/kg
	Adulto medio (25-55 años)	35 mL/kg
	Adulto mayor (56-65 años)	30 mL/kg
	Anciano joven (66-75 años)	25-30 mL/kg
	Anciano (>75 años)	25 mL/kg
Sobrepeso u obesidad	Todas las edades	1.000 mL por los primeros 10 kg + 50 mL/kg por los siguientes 10 kg
	<50 años	+ 20 mL/kg por cada kg adicional
	>50 años	+ 15 mL/kg por cada kg adicional

con sabor de frutas, se usan para espesar el agua. Según la cantidad de espesante utilizado se pueden conseguir líquidos de distintas texturas. Hay que encontrar la ideal para cada paciente, teniendo en cuenta que es muy difícil cubrir las necesidades hídricas cuando se precisa una textura muy espesa. Debido a su composición estos productos presentan dos inconvenientes:

1. En primer lugar, al tratarse de hidratos de carbono son hidrolizados por la amilasa salival y la textura del bolo se hace más fluida a medida que pasa el tiempo, pudiendo darse el caso de ser aspirado si la deglución se retrasa mucho. En el mercado existe un espesante que evita este problema al contener además de los almidones modificados fibra soluble, que no se altera con la amilasa, y permite que la consistencia del líquido se mantenga.
2. En segundo lugar, todos los espesantes contienen un porcentaje elevado de hidratos de carbono (83%-94%), que les confiere un gran poder calórico. Así por ejemplo, un anciano con disfagia neurógena que deba tomar 750 mL de líquidos espesados al día ingiere de media, sólo con el espesante necesario para la textura néctar, 30 g de hidratos de carbono y 120 kcal; de 45 a 60 g de hidratos de carbono y entre 180 y 240 kcal con textura miel; y hasta 90 g de hidratos de carbono y 360 kcal con la textura *pudding*. Este aporte de carbohidratos y calorías puede representar un problema, sobre todo en caso de pacientes con tendencia a la obesidad o diabéticos. En estos casos la alternativa sería el uso de sustancias no calóricas con poder espesante. En pacientes con estas características utilizamos con muy buen

na aceptación un tipo de fibra vegetal hidrosoluble saborizada que no modifica su viscosidad con el tiempo ni con la amilasa salival. Un beneficio añadido es que ayuda a regular el tránsito intestinal, a menudo enlentecido, de estos pacientes.

En los pacientes con clínica de disfagia, dentro del cálculo de necesidades nutricionales deben tenerse en cuenta las necesidades hídricas y los factores de riesgo de deshidratación, entre los que se incluyen: disminución del estado de conciencia o alteración cognitiva que dificulte beber o manifestar la sensación de sed, pérdida de líquidos, aumento de necesidades o negación a la ingesta. Asimismo debe observarse la presencia de los signos y síntomas de deshidratación, como ojos hundidos, oliguria y piel poco turgente y seca con signo del pliegue. En las Tablas V y VI se detallan los requerimientos hídricos de los individuos y los factores que los aumentan o disminuyen<sup>63</sup>.

## >> NUTRICIÓN ENTERAL

La alimentación oral debe mantenerse siempre que sea posible, por sus implicaciones sociales y el impacto psicológico que supone tanto para el paciente como para sus familiares. Sin embargo, debe considerarse la nutrición enteral por sonda cuando, a pesar de seguir las modificaciones dietéticas y haber introducido los suplementos nutricionales, el paciente continúa aspirando alimentos, o cuando se evidencia un enlentecimiento importante de la deglución (tiempo de tránsito del bolo de boca a esófago superior a diez segundos en la VFS<sup>64</sup> con comidas tan lentas que

**Tabla VI.** FACTORES QUE AUMENTAN O DISMINUYEN LAS NECESIDADES HÍDRICAS

Aumentan las necesidades hídricas	Disminuyen las necesidades hídricas
Fiebre Aspiración nasogástrica Fístulas o drenajes de heridas Diarrea Vómitos Hiperventilación Ventilación mecánica Sudoración profusa Úlceras de decúbito (grados II, III y IV) Colchón de aire	Insuficiencia cardiaca Patología cardiaca Insuficiencia renal Hiponatremia dilucional Edemas Ascitis

hacen prácticamente imposible cubrir las necesidades nutricionales del paciente.

En algunos pacientes la ingesta oral no es adecuada, incluso en ausencia de dificultades importantes para la deglución, como en el caso de la fatiga precoz para la deglución, el deterioro cognitivo leve o la disminución fluctuante del nivel de conciencia. En estos casos se pueden ofrecer por vía oral pequeñas cantidades de alimentos (máximo 100 cc), bien tolerados y aceptados por el paciente, varias veces al día, en los momentos en que esté descansado y alerta, mientras que la mayor parte de los requerimientos nutricionales se administrarán por sonda.

En cuanto al tipo de sonda, se indicará una gastrostomía de alimentación cuando se prevea que el paciente precisará nutrición enteral por sonda durante un periodo superior a 1-2 meses. La sonda nasogástrica es peor tolerada y con frecuencia se precisa contención mecánica para evitar extracciones de la misma por tracción. El hecho de recibir nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG) no evita la broncoaspiración, sobre todo en caso de retirada parcial de la sonda con su extremo distal en el esófago, administración de volúmenes elevados por toma, y si el paciente está en decúbito durante y/o después de la administración de la misma<sup>65</sup>.

La gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) es la técnica de elección, ya que es rápida, segura y poco agresiva<sup>66</sup>. En pacientes con posibilidad de rehabilitación (post-AVC, traumatismos craneoencefálicos, lesiones medulares, postcirugía oncológica de cabeza y cuello, etc.) la sonda de gastrostomía permite la realización de

los ejercicios con mayor eficacia que la SNG, y puede ser retirada cuando el paciente recupera una deglución segura y eficaz. Además, la SNG supone un cuerpo extraño constante en el seno piriforme y el EES que contribuye a desensibilizar la zona a los estímulos deglutorios, tanto de las propias secreciones como del alimento. En pacientes con enfermedades neurodegenerativas cuya evolución conlleve una alteración de la capacidad pulmonar, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), para evitar riesgos asociados a la sedación, la PEG debería realizarse cuando la capacidad vital sea superior al 50%<sup>67</sup>. En pacientes más evolucionados, con menor reserva respiratoria, una alternativa sería la gastrostomía percutánea radiológica, puesto que dicha técnica no precisa sedación.

Como hemos visto, el abordaje diagnóstico y terapéutico de la disfagia orofaríngea debe llevarse a cabo por un equipo pluridisciplinario, poniendo en marcha métodos clínicos, como el MECV-V, exploraciones instrumentales como la VFS y la FEES, y estrategias terapéuticas que pueden ser variadas: dietéticas, posturales, de control del entorno, de estimulación sensorial termotáctil, de tonificación muscular, de protección de la vía aérea, de facilitación de transporte orofaríngeo, de apertura del esfínter esofágico, etc. El objetivo final es conseguir una deglución segura y eficaz, a ser posible oral, que evite las desnutriciones y las complicaciones respiratorias, y para ello el equipo terapéutico debe ser capaz de combinar estas técnicas entre sí en función de los déficits estructurales, neurológicos, cognitivos y conductuales de nuestros pacientes. No en todos los centros sanitarios del país tenemos los mismos medios técnicos y humanos,

**Tabla VII.** CUADRO RESUMEN DEL TRATAMIENTO DISFAGIA OROFARÍNGEA

Déficit	Objetivos	Tipo de intervención
Limitaciones severas cognitivas o de conducta	Reducir los riesgos de aspiración	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Control postural</li> <li>- Modificación de la viscosidad</li> <li>- Modificación del volumen de los bolos</li> <li>- Adaptar la velocidad de alimentación</li> <li>- Ayudas técnicas</li> <li>- Formación del personal que alimenta</li> <li>- Cuidado del entorno</li> </ul>
Preservación relativa cognitiva o de comprensión	Modificación de las fases oral y faríngea (requiere capacidad de entrenamiento y aprendizaje)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento sensorial</li> <li>- Praxias orales y laríngeas</li> <li>- Modificaciones dietéticas</li> <li>- Trabajo muscular cervical, apneas, limpieza de secreciones</li> <li>- Integración de pautas</li> </ul>
Buen nivel cognitivo o de comprensión	Compensar el trastorno de la deglución (precisa utilizar estrategias de forma autónoma)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulación sensitiva</li> <li>- Trabajo muscular orofacial y cervical</li> <li>- Control postural</li> <li>- Modificaciones dietéticas</li> <li>- Maniobras de compensación durante las ingestas</li> <li>- Maniobras de limpieza de las secreciones</li> </ul>

pero no por ello el paciente disfágico, sea cual sea su etiología y/o edad, debe quedarse sin tratamiento, por sencillo que éste sea, ya que todos los expuestos, solos o combinados, se han mostrado eficaces clínicamente para evitar complicaciones nutricionales y respiratorias. En la Tabla VII hemos intentado resumir las actuaciones posibles para cada tipo de enfermos, en función de nuestros conocimientos y nuestros medios.

## >> CONCLUSIONES

1. La disfagia debe ser diagnosticada lo antes posible y valorada por un especialista para poner en marcha técnicas de deglución seguras y estrategias dietéticas adecuadas.
2. El objetivo del manejo nutricional de la disfagia es mantener una nutrición y una hidratación adecuadas, a la vez que se garantiza la seguridad de la ingesta oral.
3. La evaluación y el manejo del paciente por parte de un equipo multidisciplinario optimiza el plan de tratamiento.
4. Las limitaciones de la exploración clínica, no detectar las aspiraciones silentes y no informar de la eficacia de los tratamientos hacen necesaria una exploración instrumental.
5. Los pacientes incapaces de cubrir sus necesidades nutricionales de forma segura por vía oral deberían ser alimentados total o parcialmente por vía enteral.
6. En pacientes con nutrición enteral, la ingesta oral se reanuda una vez se considere que es segura para el paciente.
7. La modificación de la consistencia de los alimentos de acuerdo con la naturaleza del trastorno de base ayuda a mejorar y hacer más segura la deglución.
8. El valor nutricional de toda dieta modificada en textura debe ser cuidadosamente monitorizado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Logemann J. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Austin (TX): 1983.
2. Cook I, Karhila P. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 455-78.
3. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: what do we know? *Dysphagia* 2005; 20 (3): 218-25.
4. Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M. Aspiration and infection in the elderly: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2005; 22 (2): 115-30.
5. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Austin, Texas: Pro-ed 1998.
6. Ruiz de León A, Clavé P. Videofluoroscopy and neurogenic dysphagia. *Rev Esp Enfer Dig* 2007; 99: 3-6.
7. Clavé P, Arreola A, Velasco M, Quer M, Castellví J, Almirall J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp* 2007; 82 (2): 64-77.
8. Leder SB, Novella S, Patwa H. Use of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 2004; 19: 177-81.
9. Deane KHO, Whurr R, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. Tratamientos no farmacológicos para la disfagia en la enfermedad de Parkinson (revisión Cochrane traducida). Oxford: Update Software Ltd. 2005.
10. Woisard V, Puech M. La réhabilitation de la déglutition chez l'adulte. Marseille: Solal 2003.
11. Yorston KM, Miller RM, Strand EA. Management of speech and swallowing in degenerative diseases. San Antonio, Texas: Communication Skills Builders 1995.
12. Terré-Boliart R, Orient F, Bernabeu M, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2004; 39: 707-10.
13. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999; 30 (4): 744-8.
14. Smith CH, O'Neill PA, England RE, Park CL, Wyatt R, Martin DF, et al. The natural history of dysphagia following a stroke. *Dysphagia* 1997; 12: 188-93.
15. Stroke Foundation. Life after stroke. 2003.
16. Teasell R, Martino R, Foley N, Bhogal S, Speechley M. Dysphagia and aspiration post stroke. Evidence-based of Stroke Rehabilitation-Ontario. 2003.
17. The FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 764-72.
18. Field LH, Weiss CJ. Dysphagia with head injury. *Brain Inj* 1989; 3 (1): 19-26.
19. Lazarus C, Logemann JA. Swallowing disorders in closed head trauma patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68 (2): 79-84.
20. Leder SB. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in patients with acute traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14 (5): 448-53.
21. Mackay LE, Morgan AS, Bernstein BA. Factors affecting oral feeding with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14 (5): 435-47.
22. Mackay LE, Morgan AS. Swallowing disorders in severe brain injury: risk factors affecting return on oral intake. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80 (4): 365-71.
23. Winstein C. Frequency, progression, and outcome in adults following head injury. *Phys Ther* 1983; 63 (12): 1992-7.
24. Perry L, Love C. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001; 16: 7-18.
25. Teasell R, Martino R, Foley N, Bhogal S, Speechley M. Dysphagia and Aspiration Post Stroke. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation. 7<sup>a</sup> ed. 2005. Ref Type: Serial (Book, Monograph).
26. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, et al. The natural history and clinical consequences of aspiration in acute stroke. *Q J Med* 1995; 88 (6): 409-13.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Edinburg: 2002.
28. Logemann JA, Veis S, Colangelo L. A screening procedure for oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 1999; 14: 44-51.
29. DePippo K, Holas M, Reding M. Validation of the 2 oz. wather swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol* 1992; 49: 1259-61.
30. DePippo K, Holas M, Reding M, Mandel F. The Burke Dysphagia Screening Test for Dysphagia: validation of its use in patients with stroke. *Stroke* 1993; 24 (S52): 173.



31. Holas M, DePippo K, Reding M. Aspiration and relative risk of medical complications following stroke. *Arch Neurol* 1994; 51 (10): 1051-3.
32. Clavé P, Arreola V. Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad (MECV-V) para la detección de la disfagia orofaríngea. Novartis Medical Nutrition, editor. 2006. Ref Type: Serial (Book, Monograph).
33. Clavé P, De Kraa M, Arreola A, Girvent M, Farré R, Palomera E. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1385-94.
34. Agency for Health Care Policy and Research. Diagnosis and Treatment of Swallowing Disorders (Dysphagia) in Acute-Care Stroke Patients. Summary, Evidence Report/ Technology Assessment. Rockville, MD: March ed. 1999.
35. Leder SB, Espinosa JF. Aspiration risk after acute stroke: comparison of clinical examination and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *Dysphagia* 2002; 17 (3): 214-8.
36. Splaingard M, Hutchins B, Sulton L, Chaudhuri G. Aspiration in rehabilitation patients: videofluoroscopy vs. bedside clinical assessment. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69 (8): 637-40.
37. National Dysphagia Diet Task Force. National Dysphagia Diet: Standardization for Optimal Care. Chicago IL. 2002.
38. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia* 1988; 2 (4): 216-9.
39. Langmore S. Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 2001.
40. Aviv JE, Kim T, Sacco RL, Kaplan S, Goodhart K, Diamond B, et al. FEESST: a new bedside endoscopic test of the motor and sensory components of swallowing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998 May; 107 (5 Pt 1): 378-87.
41. Langmore SE, Schatz K, Olson N. Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing and aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991 Aug; 100 (8): 678-81.
42. Aviv J. Prospective, Randomised Outcome Study of Endoscopy Versus Modified Barium Swallow in Patients With Dysphagia. *Laryngoscope* 2000; 110 (4): 563-74.
43. Colodny N. Interjudge and intrajudge reliabilities in fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (fees) using the penetration-aspiration scale: a replication study. *Dysphagia* 2002; 17 (4): 308-15.
44. Aviv J, Kaplan S, Thomson J, Spitzer J, Diamond B, Close LG. The safety of flexible endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing (FEESST): an analysis of 500 consecutive evaluations. *Dysphagia* 2000; 15: 39-44.
45. Leder SB, Acton LM, Lisitano HL, Murray JT. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) with and without blue-dyed food. *Dysphagia* 2005; 20 (2): 157-62.
46. Leder S, Ross D, Briskin K, SC. A prospective, double-blind, randomised study on the use of a topical anesthetic, vasoconstrictor, and placebo during transnasal flexible fiberoptic endoscopy. *J Speech Hear Res* 1997; 40 (6): 1352-7.
47. Johnson P, Belafsky P, Potsma G. Topical nasal anesthesia for transnasal fiberoptic laryngoscopy: a prospective, double-blind, cross-over study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 452-4.
48. Cot Feal. La dysphagie oro-pharyngée chez l'adulte. Canada: Maloine 1996.
49. Logemann J, Pauloski B, Colangelo L, Lazarus C, Fujii M, Kahrilas P. Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia. *J Speech Hear Res* 1995; 38: 556-63.
50. Logemann J, Kahrilas P, Kobara M, Vakil N. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 767-71.
51. Rasley A, Logemann JA, Kahrilas P, Rademaker A, Pauloski B, Dodds W. Prevention of barium aspiration during videofluoroscopic swallowing studies: value of change in posture. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 1005-9.
52. Shaker R, Easterling C, Kern M, Nitschke, Massey B, Daniels S. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology* 2002; 1314-21.
53. Arnoux-Sindt B. Réadaptation fonctionnelle après chirurgie reconstructive. *Cahiers d'ORL* 1991.
54. Traissac L. Rehabilitation de la voix et de la déglutition après chirurgie partielle ou totale du larynx. Paris: Arnette 1992.
55. Kahrilas P, Lin S, Rademaker A, Logemann JA. Impaired deglutitive airway protection: a videofluoroscopic analysis of severity and mechanism. *Gastroenterology* 1997; 113: 1457-64.
56. Clavé P. Videofluoroscopic diagnosis of oropharyngeal dysphagia. *Nutrition Matters* 2001; 3: 1-2.
57. Clavé P. Diagnóstico de la disfagia neurógena: Exploraciones complementarias. In: Fundació Institut Guttmann (ed.). *Disfagia Neurógena: Evaluación y tratamiento*. Badalona: 2002: 19-27.
58. Logemann J. Manual for the videofluorographic study of swallowing. 2<sup>nd</sup> ed. Austin (Texas): Pro-Ed, Inc. 1993.
59. Logemann J. Dysphagia: Evaluation and Treatment. *Folia Phoniatr Logop* 1995; 47: 121-9.

60. Aviv J, Sataloff R, Cohen M. Cost-effectiveness of two types of dysphagia care in head and neck cancer: a preliminary report. *ENT Ear Nose Throat J* 2001; 80: 563-8.
61. Muroi N, Nishibori M, Fujii T, Yamagata M, Hosoi S, Nakaya N, et al. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med* 1997; 337 (18): 1275-7.
62. Kahrilas P, Logemann J, Krugler C, Flanagan E. Volitional Augmentation of Upper Esophageal Sphincter Opening During Swallowing. *Am J Physiol* 1991; 260: G450-G456.
63. Food and Nutrition Board. Committee on dietary allowances. 9<sup>th</sup> ed. Washington 1980.
64. Park R, Allison M, Lang J. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ* 1993; 304: 1406-9.
65. Ciocon J, Silverstone F, Graver L. Tube feeding in elderly patients. Indications, benefits and complications. *Arch Intern Med* 1988; 148: 429-33.
66. Loser C. Clinical aspects of long-term enteral nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 47-51.
67. Mathus-Vliegen L, Louwse L, Merkus M, Tytgat G, Vianney de Jong J. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patient with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 463-9.

[ r e v i s i ó n ]

## Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga en la nutrición clínica

*Francisco J. García Muriana.*

Nutrición Celular y Molecular, Instituto de la Grasa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Sevilla.

### Palabras clave

Ácidos grasos omega-3, enfermedades cardiovasculares, cáncer, inflamación, enfermedades mentales

### >> RESUMEN

Los estudios epidemiológicos, de intervención en humanos y experimentales atribuyen a los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (ácido eicosapentaenoico, EPA, 20:5 $\omega$ -3; y ácido docosahexaenoico, DHA, 22:6 $\omega$ -3) propiedades muy beneficiosas para la salud, pues son activos en la prevención primaria y secundaria de diversas enfermedades, como las cardiovasculares. Los ácidos grasos omega-3 pueden tener efectos antiateroscleróticos, antitrombóticos, antiarrítmicos, anticancerígenos, antiinflamatorios y de repercusión en las funciones del sistema nervioso, entre otros. Los mecanismos de acción abarcan desde cambios estructurales en las membranas celulares hasta la regulación en la expresión de genes. La constatación de la asociación entre estas enfermedades y estados carenciales de EPA y DHA, considerando su rápida

asimilación metabólica, confiere mayor relevancia al soporte nutricional clínico basado en los ácidos grasos omega-3.

### >> ABSTRACT

Epidemiological studies, human intervention studies, and experimental studies confer long-chain omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid, EPA, 20:5 $\omega$ -3; and docosahexaenoic acid, DHA, 22:6 $\omega$ -3) very beneficial health properties since they are active in both primary and secondary prevention of several diseases, such as cardiovascular disease. Omega-3 fatty acids may have anti-atherosclerotic, anti-thrombotic, anti-arrhythmic, anti-cancer, anti-inflammatory effects and a repercussion on the functioning of the nervous system, among others. The mechanisms of action vary from structural changes in cellular membranes to regulation of gene expression. The verification of an association between such diseases and deficient states of EPA and DHA, considering their rapid metabolic assimilation, confers greater relevance to clinical nutritional support based on omega-3 fatty acids.

### Correspondencia

Francisco José García Muriana. Nutrición Celular y Molecular. Instituto de la Grasa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Avda. Padre García Tejero, 4. 41012 Sevilla. E-mail: muriana@ig.csic.es

## >> INTRODUCCIÓN

El metabolismo de las grasas se considera un elemento esencial de los recursos energéticos y de diversas funciones biológicas del ser humano, y su regulación es muy importante, pues alteraciones en los procesos metabólicos de las grasas se asocian con diversas patologías que de manera aguda o crónica pueden comprometer la calidad de vida, e incluso la supervivencia.

Los avances científicos de los últimos años, en particular el conocimiento generado a partir de los estudios observacionales y experimentales, combinados con modernas técnicas instrumentales y de Biología Celular y Molecular, han propiciado un concepto nutricional de los ácidos grasos omega-3 más allá de su "esencialidad", que define con relativa precisión la capacidad de estos ácidos grasos para interactuar en rutas de señalización intracelular y genes, con vocación de desempeñar un papel relevante en la ciencia de la nutrición y con un impacto aparentemente indiscutible en la Medicina Clínica.

Aunque las primeras indicaciones del papel indispensable para la salud de los ácidos grasos omega-3 se remontan al año 1929, el fundamento del interés actual por los ácidos grasos omega-3 de cadena larga [ácido eicosapentaenoico (20:5  $\omega$ -3, EPA) y ácido docosahexaenoico (22:6 $\omega$ -3, DHA)] estriba en el descubrimiento de una menor morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en poblaciones que consumen cantidades significativas de EPA y DHA<sup>1</sup>. A principios de los años 70 se pudo comprobar que, si bien la dieta tradicional de los esquimales en Groenlandia era rica en grasas y proporcionaba varios gramos diarios de EPA y DHA (10 g diarios por cada 3.000 kcal) de la caza de la ballena y otros mamíferos marinos, la incidencia de mortalidad por infarto agudo de miocardio era muy baja (10%-30%) comparada con la de Dinamarca (dieta rica en grasas saturadas y ácidos grasos omega-6, y solo entre 0,10 y 0,15 g de EPA y DHA); a pesar de que las concentraciones de colesterol en sangre no eran tan dispares entre ambas poblaciones. En realidad, esta diferencia de mortalidad no se correlaciona exclusivamente con la ingesta total de ácidos grasos omega-3, sino también con el cociente entre ácidos grasos omega-3 y omega-6, de hecho compiten en las mismas rutas metabólicas con efectos que difieren en intensidad e incluso contrapuestos; de

tal forma que en una dieta equilibrada la ingesta de nutrientes procedentes de las grasas ha de contener ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados omega-6 y omega-3 en proporciones adecuadas. La OMS recomienda el consumo mínimo diario de 0,3-0,5 g de EPA y DHA en la población general (proporción 1:5 entre ácidos grasos omega-3 y omega-6, respectivamente), mientras que se aumenta a 1 g diario el consumo de los ácidos grasos omega-3 para personas con antecedentes de enfermedad coronaria<sup>2</sup>. Un hecho muy relevante es que nuestro metabolismo distingue perfectamente la posición del primer doble enlace en la molécula de los ácidos grasos insaturados, lo que precisamente diferencia las distintas familias de ácidos grasos entre sí.

## >> DEFINICIÓN Y FUENTES DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos tienen una estructura (generalmente lineal) con un grupo carboxilo (-COOH) en un extremo y un grupo metilo (H<sub>3</sub>C-) en el otro, el resto de la molécula es una cadena hidrocarbonada cuya naturaleza determina las características químicas y biológicas de los distintos ácidos grasos. Estas diferencias estructurales de la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos se basan, fundamentalmente, en el número de átomos de carbono (suele ser par, igual o superior a 4), en la ausencia (ácidos grasos saturados) o presencia (ácidos grasos insaturados) de dobles enlaces, en su localización y en su configuración (*cis* o *trans*). EPA y DHA son ácidos grasos omega-3 de cadena larga (20 y 22 átomos de carbono, respectivamente) y poliinsaturados (5 y 6 dobles enlaces en configuración *cis*, respectivamente), con el primer doble enlace localizado en el carbono omega-3 ( $\omega$ -3) respecto al grupo metilo (Tabla I y Fig. 1).

Nuestro organismo tiene la facultad de sintetizar ácidos grasos. La acetil-CoA carboxilasa que transforma acetil-CoA en malonil-CoA es la enzima limitante y su actividad se regula mediante distintos metabolitos y hormonas. El malonil-CoA es el sustrato del ácido graso sintasa (FAS), que representa una de las estructuras polipeptídicas multifuncionales más complejas que se conocen, puesto que (en un sólo polipéptido) contiene todos los componentes catalíticos necesarios para la dirección secuencial hasta de 37 reacciones distintas. Este complejo multienzimá-

**Tabla I. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3  
Y SU SIMILITUD ESTRUCTURAL CON LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-6**

Nombre del ácido graso	Número de átomos de carbono	Número de dobles enlaces	Símbolo
<b><math>\alpha</math>-linolénico</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>18:3<math>\omega</math>-3 (<math>\alpha</math>-LNA)</b>
<b>Eicosapentaenoico</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>20:5<math>\omega</math>-3 (EPA)</b>
<b>Docosahexaenoico</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>22:6<math>\omega</math>-3 (DHA)</b>
Linoleico	18	2	18:2 $\omega$ -6 (LA)
$\gamma$ -linolénico	18	3	18:3 $\omega$ -6 (GLA)
Dihomo- $\gamma$ -linolénico	20	3	20:3 $\omega$ -6 (DGLA)
Araquidónico	20	4	20:4 $\omega$ -6 (AA)

tico detiene su producción cuando el ácido graso formado es de 16 átomos de carbono [ácido palmítico (16:0)], aunque las células requieren ácidos grasos de cadena más larga e insaturados. Esto implica la participación del ácido palmítico en diversas rutas metabólicas de elongación y desaturación hasta la biosíntesis de ácidos grasos como el esteárico (18:0) y oleico (18:1 $\omega$ -9), entre otros. La síntesis de ácido  $\alpha$ -linolénico, precursor de EPA y DHA, solo se lleva a cabo por las plantas superiores, las algas y el fitoplancton. Por este motivo, este ácido graso se considera “esencial”. Teniendo en cuenta que la masa de plantas verdes en la tierra y en los océanos es enorme y que el ácido  $\alpha$ -linolénico es mayoritario en los lípidos de los cloroplastos de membrana, es probable que éste sea uno de los ácidos grasos que más predominan en el planeta. La Tabla II expresa el contenido de grasa total y de ácidos grasos omega-3 en distintas especies de pescado y aceites de pescado. La composición lipídica depende del área geográfica de procedencia, del tipo de dieta del pescado, de las variaciones estacionales y de los factores ambientales, como la temperatura, la salinidad y la profundidad de su hábitat. El contenido de grasa total y de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga es mayor en pescados de aguas frías. El ácido  $\alpha$ -linolénico, pero no EPA ni DHA, puede también encontrarse en alimentos de origen vegetal, como hojas verdes y frutos secos (nueces), y en aceites de colza, soja y germen de trigo.

Cuando ingerimos ácido  $\alpha$ -linolénico, una parte se utiliza por nuestras células para sintetizar EPA y DHA, pero la ingesta de alimentos que ya los contienen acelera notablemente su biodisponibilidad y su utilización metabólica, lo que evita estados carenciales y contribuye a la prevención de diversas enfermedades. Por lo tanto, en términos conceptuales, EPA y DHA también deberían considerarse ácidos grasos esenciales.

## >> ASIMILACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga son bien tolerados, y se incorporan muy rápidamente en las membranas celulares. Tan sólo tres horas después de una infusión intravenosa que contiene ácidos grasos omega-3 se detecta un aumento del contenido de ácidos grasos omega-3 en células del sistema inmune, como neutrófilos, linfocitos, monocitos y macrófagos<sup>3</sup>. Estos cambios tienen un impacto favorable en la reducción de las estancias hospitalarias, así como en la sepsis y en la mortalidad postquirúrgicas<sup>4</sup>, tal como se ha demostrado en estudios clínicos en Fase II con la incorporación temprana de EPA y DHA en los fosfolípidos plasmáticos y en la membrana eritrocitaria de pacientes con cirugía abdominal tras el suministro parenteral de una emulsión (Lipoplus®) con aceite pescado (4 g por 100 mL, 2-4 g diarios)<sup>5</sup>.

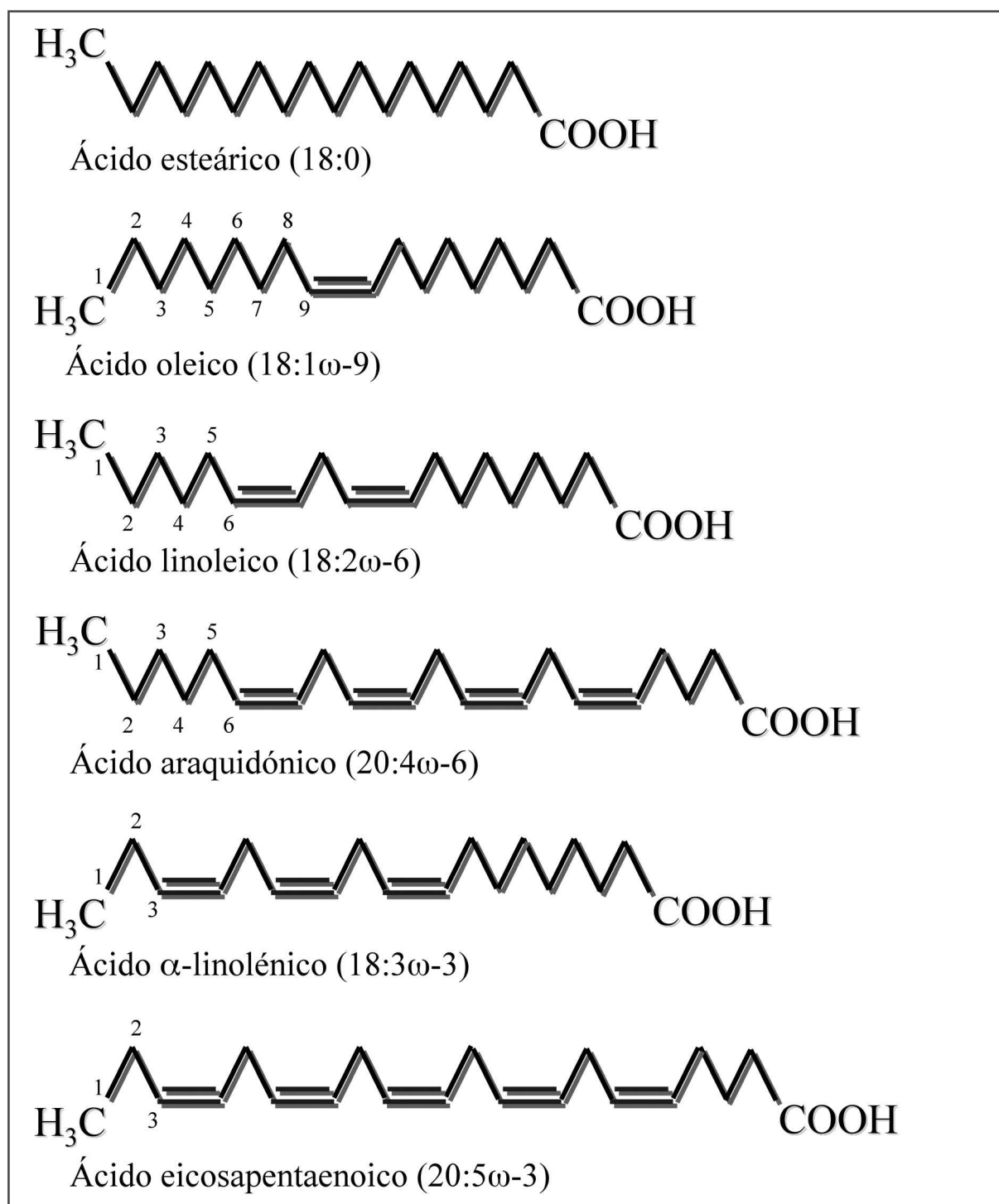


FIGURA 1. Estructura de los principales ácidos grasos.

Un estudio reciente ha demostrado que la administración de 6 g diarios de aceite de pescado durante diez días, antes de someter a los pacientes a un *bypass* cardiopulmonar, induce una cinética rápida de incorporación de EPA y preferentemente de DHA en los fosfolípidos del miocardio de

dichos pacientes<sup>6</sup>. Este efecto es concomitante con una cinética similar, pero de pérdida, en el contenido de ácido araquidónico.

Muy significativo es el hecho de que personas con un 6,5% de ácidos grasos omega-3 del total

**Tabla II.** CONTENIDO (g/100 g) DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN DISTINTAS ESPECIES DE PESCADO, ACEITES DE PESCADO Y OTROS ALIMENTOS

	Grasa total	$\alpha$ -LNA	EPA	DHA
<b>PESCADO</b>				
Arenque del Pacífico	18,5	0,3	1,0	1,6
Caballa del Atlántico	16,0	0,3	0,9	1,6
Merluza de Alaska	15,3	0,1	0,7	0,7
Sardina	14,8	0,2	1,2	1,8
Salmón del Atlántico	12,0	0,2	0,6	1,2
Sardineta	11,0	0,1	0,9	1,4
Trucha (arco iris)	9,6	0,1	0,5	1,1
Atún	9,0	0,7	0,1	0,3
Lamprea	7,1	0,1	0,2	0,2
Anchoa	4,8	Tr	0,5	0,9
Anjova	4,3	Tr	0,3	0,5
Esturión del Atlántico	4,0	0,1	1,0	0,5
Pez espada	4,0	0,2	0,1	0,1
<b>ACEITE DE PESCADO</b>				
Salmón	99,9	1,1	13,0	18,2
Hígado de bacalao	99,9	0,9	6,9	11,0
Arenque	99,9	0,8	6,3	4,2
<b>FRUTOS SECOS</b>				
Almendras	55,8	0,3		
Cacahuetes	46,0	0,4		
Nueces	68,5	7,5		
<b>ACEITE VEGETAL</b>				
Germen de trigo	99,9	5,3		
Soja	99,9	7,3		
Canola (colza)	99,9	9,6		

Tr, traza ( $\leq 0,005$  g/100 g).

de ácidos grasos en eritrocitos tienen un 90% menos de riesgo de muerte súbita cardiaca cuando se comparan con personas con un 3,3% de ácidos grasos omega-3<sup>7</sup>. En mujeres, la inclusión en la dieta de 5 ó más raciones de pescado a la semana reduce a la mitad el riesgo de ictus cuando se compara con menos de UNA ración semanal de pescado<sup>8</sup>. No obstante, independientemente de la naturaleza del soporte nutricional, la utilización

metabólica de los ácidos grasos omega-3 implica efectos favorables en estados pre- y postoperatorios. Es sorprendente comprobar el potencial de las aplicaciones clínicas de los ácidos grasos omega-3 sobre un amplio espectro de enfermedades: cardiovasculares, cáncer, inflamatorias, mentales, y del sistema inmune, entre otras; algunas de las cuales revisaremos resumidamente a continuación.

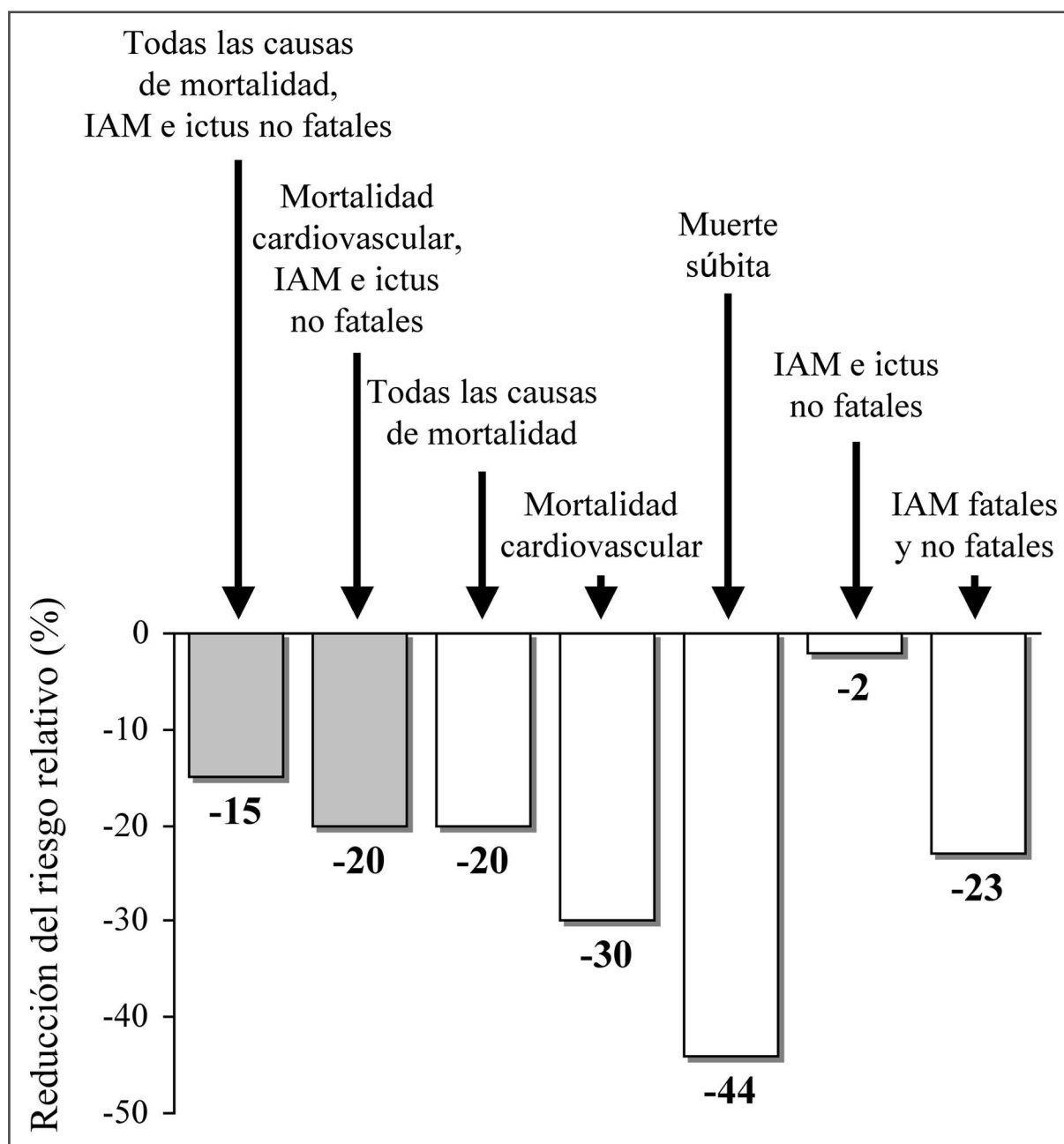


FIGURA 2. Efectos de los ácidos grasos omega-3 según el estudio GISSI-P<sup>10</sup> sobre el riesgo relativo de muerte (factores combinados, en gris) y otros accidentes vasculares (IAM, infarto agudo de miocardio).

## >> ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Según el último informe anual publicado por la OMS en 2005, 17 millones de personas mueren cada año debido a alguna patología cardiovascular. Se prevé que su impacto sobre la salud, medido por el número de enfermos y el uso sanitario, aumentará en los próximos años. Por ello, es de

máxima prioridad desarrollar estrategias encaminadas a conocer las causas de las enfermedades cardiovasculares y cómo prevenir o paliar sus consecuencias. El éxito de cualquier medida preventiva depende en gran parte del conocimiento de los factores de riesgo y del impacto que la modificación de los mismos puede tener sobre la progresión de la enfermedad. La aterosclerosis es el proceso degenerativo y fibrótico que conduce al endurecimiento de las arterias, responsable de



un gran número de enfermedades cardiovasculares: la cardiopatía isquémica y el infarto agudo de miocardio (si se afectan las arterias coronarias), la enfermedad cerebrovascular (si se afectan las arterias carótidas, cerebrales o basilares) y la vasculopatía periférica (si se afectan las arterias ilíacas o femorales, principalmente).

Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos, en el que participaron 7.951 pacientes con enfermedad coronaria en los grupos de intervención, demostró que la ingesta de 0,3-6 g diarios de EPA y de 0,6-3,7 g diarios de DHA reduce la mortalidad total (21%) y la asociada con infarto agudo de miocardio (30%), así como la muerte súbita (44%)<sup>9</sup>. Los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3 tienen mayor relevancia en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. En el estudio GISSI-P<sup>10</sup> (Fig. 2 en pág. anterior), realizado con 11.324 personas que habían superado un infarto agudo de miocardio, tras el seguimiento durante 3,5 años de cuatro grupos asignados con: (i) 0,88 g diarios de ácidos grasos omega-3 (1:2, EPA:DHA), (ii) la misma cantidad de ácidos grasos omega-3 y 300 mg diarios de vitamina E, (iii) la vitamina E sin ácidos grasos omega-3, y (iv) sin tratamiento, se encontró una reducción de los accidentes cardiacos sólo en los grupos con ácidos grasos omega-3, sin apreciar efecto adicional con la vitamina E. En el ensayo Dieta y Reinfarto (DART)<sup>11</sup>, 2.033 hombres con menos de 70 años y antecedentes de enfermedad coronaria reciente recibieron tres tipos de tratamiento: una reducción de la ingesta total de grasas con un incremento en la relación PUFA/SFA; un incremento en la ingesta de pescado (2-3 porciones semanales) o aceite de pescado en una dosis equivalente (900 mg EPA + DHA); y un incremento en la ingesta de fibra dietética. Sólo los individuos con el incremento en la ingesta de pescado observaron una reducción del 29% en la mortalidad a lo largo de dos años. Desde el año 1966, diversos estudios de cohortes han documentado una reducción de la incidencia de muerte cardíaca (42%-67%) asociada con la ingesta de ácidos grasos omega-3; mientras que estudios de intervención han documentado una reducción del riesgo de muerte cardíaca (32%-73%) con o sin infarto agudo de miocardio. Incluso, se ha descrito una reducción que puede alcanzar hasta el 81% del riesgo de muerte cardíaca súbita por la acción de los ácidos grasos omega-3. En el estudio de intervención con EPA en Japón (JELIS)<sup>12</sup>, presentado en

noviembre de 2005 en las sesiones científicas de la AHA, participaron 18.645 pacientes con hiperlipidemia, de los cuales 3.664 eran además enfermos coronarios. El diseño incluía dos tipos de tratamientos: estatinas (5 mg de simvastatina ó 10 mg de pravastatina) en ausencia y en presencia de 1,8 g diarios de EPA. Tras 4,6 años de seguimiento, con EPA se observó una reducción del 20% en los casos de muerte súbita cardíaca, infartos de miocardio fatales y no fatales, angina inestable, e intervenciones de angioplastia y *bypass* coronario.

La inflamación es uno de los procesos primarios que tiene un papel claramente evolutivo en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Aunque en este capítulo se describe un breve apartado específico sobre ácidos grasos omega-3 e inflamación, se puede adelantar que entre los efectos metabólicos y de influencia clínica en las enfermedades cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 está su capacidad de reducir la expresión de eicosanoides con actividad proinflamatoria. De hecho, ciertos genotipos de la 5-lipoxigenasa que inducen la sobreexpresión de estos eicosanoides se relacionan con el incremento del grosor de la íntima de la carótida<sup>13</sup>.

La hipertrigliceridemia puede afectar a más del 40% de la población mayor de 50 años, y se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente de las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a las LDL y HDL. Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos, en el que participaron 65.863 hombres y 11.089 mujeres, demostró que cada aumento de 1 mmol/L de triglicéridos en plasma se asocia con un aumento (32% en hombres y 76% en mujeres) del riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>14</sup>. Este incremento del riesgo se mantuvo significativo (12% en hombres y 37% en mujeres) tras considerar otros factores como el colesterol total, el colesterol unido a las LDL y HDL, el índice de masa corporal, la presión arterial y la diabetes. Los ácidos grasos omega-3 son hipotriglicéridémicos, incluso en dosis de sólo 0,17 y 0,11 g diarios de EPA y de DHA, respectivamente<sup>15</sup>. En un ensayo clínico, dobleciego y aleatorizado con 42 pacientes afectados de hipertrigliceridemia severa, se comprobó que la ingesta de 4 g diarios de EPA y DHA durante cuatro meses produce una reducción del 45% en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos totales y del 32% en las VLDL; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de colesterol unido

a las LDL aumentaron un 31% (y un 13% el colesterol unido a las HDL)<sup>16</sup>. Estos efectos son comparables a los encontrados en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada, donde la acción terapéutica de los ácidos grasos omega-3 ha tenido éxito cuando el tratamiento con hipolipemiantes de síntesis había fracasado<sup>17</sup>. Esta capacidad reguladora de la homeostasis lipídica por parte de los ácidos grasos omega-3 se relaciona con la interacción directa de dichos ácidos grasos con factores de transcripción (*SREBP 1-c*), que incluyen al menos cuatro receptores nucleares (PPAR, *liver X receptor*, *hepatic nuclear factor-4-a*, y *farnesol X receptor*)<sup>18</sup>. Los posibles mecanismos implican la reducción de la lipogénesis hepática, y la síntesis de VLDL y su secreción. Estos efectos son coincidentes con una inhibición de la actividad acilcoenzima-A:1,2-diacilglicerol aciltransferasa y con una estimulación de la  $\beta$ -oxidación peroxisomal en el hígado. En noviembre de 2004 se aprobó por la FDA de EE.UU. la comercialización y el uso de ésteres de etilo de EPA y DHA (Omacor<sup>®</sup>) para el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa. También es interesante saber que los ácidos grasos omega-3 reducen la magnitud y la duración de la respuesta lipémica postprandial, lo que promueve un fenotipo lipoproteico menos aterogénico<sup>19</sup>.

Otros factores de riesgo cardiovascular, como concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteína (a) [Lp(a)] y un estado protrombótico, se asocian con la presencia y severidad de daño en ciertos órganos en pacientes con hipertensión arterial. La hipertensión es una de las principales causas de las enfermedades cardiovasculares, pues multiplica por cinco el riesgo de fallo cardíaco. La administración de ácidos grasos omega-3, en dosis de 4 g diarios durante un mes, es efectiva en la reducción de la presión arterial sistólica (10 mm Hg) y diastólica (7 mm Hg), y de las concentraciones de Lp(a) y D-dímero en pacientes hipertensos<sup>20</sup>; efectos similares (excepto sobre los valores de tensión arterial) y una reducción de la concentración plasmática de fibrinógeno (15%) se obtiene si el tratamiento se sustituye por una dosis de 1 g diario durante seis meses. En un estudio prospectivo realizado con 14.962 personas, a lo largo de 12 años, se ha descrito que el consumo de ácidos grasos omega-3 reduce la incidencia de tromboembolismo venoso<sup>21</sup>. La formación preferente de eicosanoides de la serie 3 (TXA<sub>3</sub> y PGI<sub>3</sub>) tras la ingesta de ácidos grasos omega-3 afecta significativamente el balance con TXA<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>

con efectos netos antitrombóticos (máximo hasta 6 g de EPA + DHA diarios) y vasodilatadores.

No es improbable que la capacidad del músculo cardíaco para incorporar activamente EPA y DHA se relacione con las propiedades antiarrítmicas de los ácidos grasos omega-3 y de su capacidad para reducir los casos de muerte súbita cardíaca, según el grado de disfunción sistólica ventricular izquierda. Como ejemplo, se ha descrito que las concentraciones en plasma de ácidos grasos omega-3 son particularmente bajas en pacientes que han sido sometidos al implante de un desfibrilador cardíaco<sup>22</sup>, entre los cuales la infusión aguda de EPA y DHA reduce significativamente las taquicardias ventriculares<sup>23</sup>. Ello está en concordancia con los beneficios de estos ácidos grasos en la fase de mayor inestabilidad, durante los primeros meses tras un infarto agudo de miocardio. Los efectos antiarrítmicos de los ácidos grasos omega-3 se favorecen con el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes. La integración de EPA y DHA en las membranas de los cardiomiocitos puede alterar las funciones de canales iónicos (Na<sup>+</sup> y L-Ca<sup>2+</sup>) y, por lo tanto, su actividad eléctrica<sup>24</sup>. Los estudios de electrofisiología indican que la modulación por los ácidos grasos omega-3 de la corriente iónica en el sarcolema de los cardiomiocitos (se previenen fluctuaciones anómalas de Ca<sup>2+</sup>) se traduce en un cambio de potencial de membrana hacia valores más negativos, lo que aumenta la despolarización y evita señales fuera del ciclo eléctrico del corazón. Otros estudios sugieren que, además, los ácidos grasos omega-3 pueden deprimir el tono simpático y, por lo tanto, la fibrilación ventricular<sup>25</sup>; regulando la actividad de adrenoreceptores, el balance de eicosanoides, y la producción de energía, entre otros efectos.

Otros efectos beneficiosos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares por parte de los ácidos grasos omega-3 incluyen la estabilización de la placa de ateroma, y la regresión y menor progresión de las lesiones vasculares, conforme a los resultados de angiogramas coronarios.

## >> ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y CÁNCER

Cáncer es un término que engloba una gran cantidad de condiciones patológicas caracterizadas

por un crecimiento desordenado e incontrolado de células que pueden invadir y destruir tejidos y extenderse. Las causas por las que una célula normal se transforma y pierde el control de su crecimiento dependen de diversos factores de riesgo (hereditarios, físicos, biológicos y químicos) que, si persisten en el tiempo y son de suficiente intensidad, aumentan la probabilidad de desarrollo de una enfermedad neoplásica.

Se ha descrito en diversos tipos de cáncer (páncreas, próstata, yeyuno, colorrectal, pulmón, mama, y otros) con metástasis y sin ella, valores anormalmente bajos de las concentraciones plasmáticas en los fosfolípidos de ácidos grasos omega-3 y del cociente ácidos grasos omega-3 y omega-6<sup>26</sup>; esto es más pronunciado en pacientes con menor índice de masa corporal y tras la quimioterapia. Estudios prospectivos, desde 4 hasta 21 años de seguimiento, han demostrado que en aquellos países donde la ingesta de pescado es mayor (entre 0,5 y 1,5 g diarios de ácidos grasos omega-3) el riesgo relativo de cáncer de mama (30%) y de próstata (60%) es significativamente menor<sup>27</sup>. Además, por cada 0,5 g diarios de ácidos grasos omega-3 que se aumentan en la dieta se reduce un 24% el riesgo de metástasis. Estudios clínicos en Fase I han determinado que la dosis máxima tolerable diaria de ácidos grasos omega-3 es aproximadamente de 0,2 g por kg de peso corporal.

Los estudios *in vitro* con células humanas cancerígenas e *in vivo* con animales de experimentación determinan el papel crucial de estos ácidos grasos en la etiología del cáncer, y se corresponden con los estudios clínicos que indican una reducción de la hiperproliferación intestinal tras la ingesta de ácidos grasos omega-3 en pacientes con elevado riesgo de cáncer de colon<sup>28</sup>. Se han propuesto diversos mecanismos a través de los cuales los ácidos grasos omega-3 afectan a la carcinogénesis: inhibición de la biosíntesis de eicosanoides del ácido araquidónico e influencia sobre la actividad de factores de transcripción, expresión génica y rutas de señalización, entre otros.

Se ha descrito que cuando las células cancerígenas se enriquecen en ácidos grasos omega-3, la curvatura intrínseca de la bicapa lipídica de membrana puede afectar la actividad de proteínas anfitrópicas, estructurales y de reconocimiento. De hecho, la presencia de DHA en las membranas de células leucémicas aumenta la sensibilidad antigénica de anticuerpos contra

moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor de la clase I (MHC I), CD8 y CD90 (Thy-1), reduce su deformabilidad y dificulta la migración transendotelial<sup>29</sup>. Un efecto similar se produce en células de linfoma histiocítico con EPA, pues aumenta la granulosis de la superficie celular. Cuando la membrana citoplasmática de células humanas de adenocarcinoma de colon (CX-1) se enriquecen en DHA, se reduce drásticamente su capacidad de adhesión a células endoteliales. Estos factores dinámicos alteran la movilidad de las células cancerígenas por los vasos linfáticos y sanguíneos, y su capacidad para crecer en una nueva localización, por lo que pueden reducir el riesgo de tumores secundarios por metástasis.

Las proporciones relativas de ácidos grasos en las membranas celulares y el tipo de célula son los factores primarios en la regulación de la producción de compuestos eicosanoides (Fig. 3). PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TXA<sub>2</sub> y el ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (12-HETE) se asocian positivamente con la carcinogénesis<sup>30</sup>; los ácidos grasos omega-3 pueden reducir el riesgo de cáncer al suprimirlos competitivamente. En este sentido, conviene mencionar que la potencia de EPA y DHA es cinco veces mayor que la del ácido  $\alpha$ -linolénico y que, especialmente en células cancerígenas, la eficiencia de la conversión del ácido  $\alpha$ -linolénico en EPA y DHA es relativamente baja. Los ácidos grasos omega-6 modulan esta conversión, lo que reduce del 18% al 5%, e incluso al 0,2%, cuando aumenta de 15 a 30 g la ingesta diaria de ácido linoleico.

La familia de los PPAR (receptores activados por proliferadores peroxisomales) está constituida por PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta/\beta$  y PPAR $\gamma$  (con sus isoformas  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2 y  $\gamma$ 3), y heterodimerizan con el receptor nuclear RXR (ácido 9-*cis*-retinoico). Estos factores de transcripción están implicados en la regulación del metabolismo lipídico y la homeostasis, pero también modulan la proliferación y la diferenciación celular. La activación de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  se relaciona con los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3<sup>30</sup>. Se ha descrito que EPA, a través de PPAR $\gamma$ , disminuye la actividad de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) e inhibe la proliferación de células humanas HepG2 de cáncer de hígado.

Se ha descrito que los ácidos grasos omega-3 reducen los efectos sobre el ciclo celular derivados de la activación constitutiva de NF- $\kappa$ B en

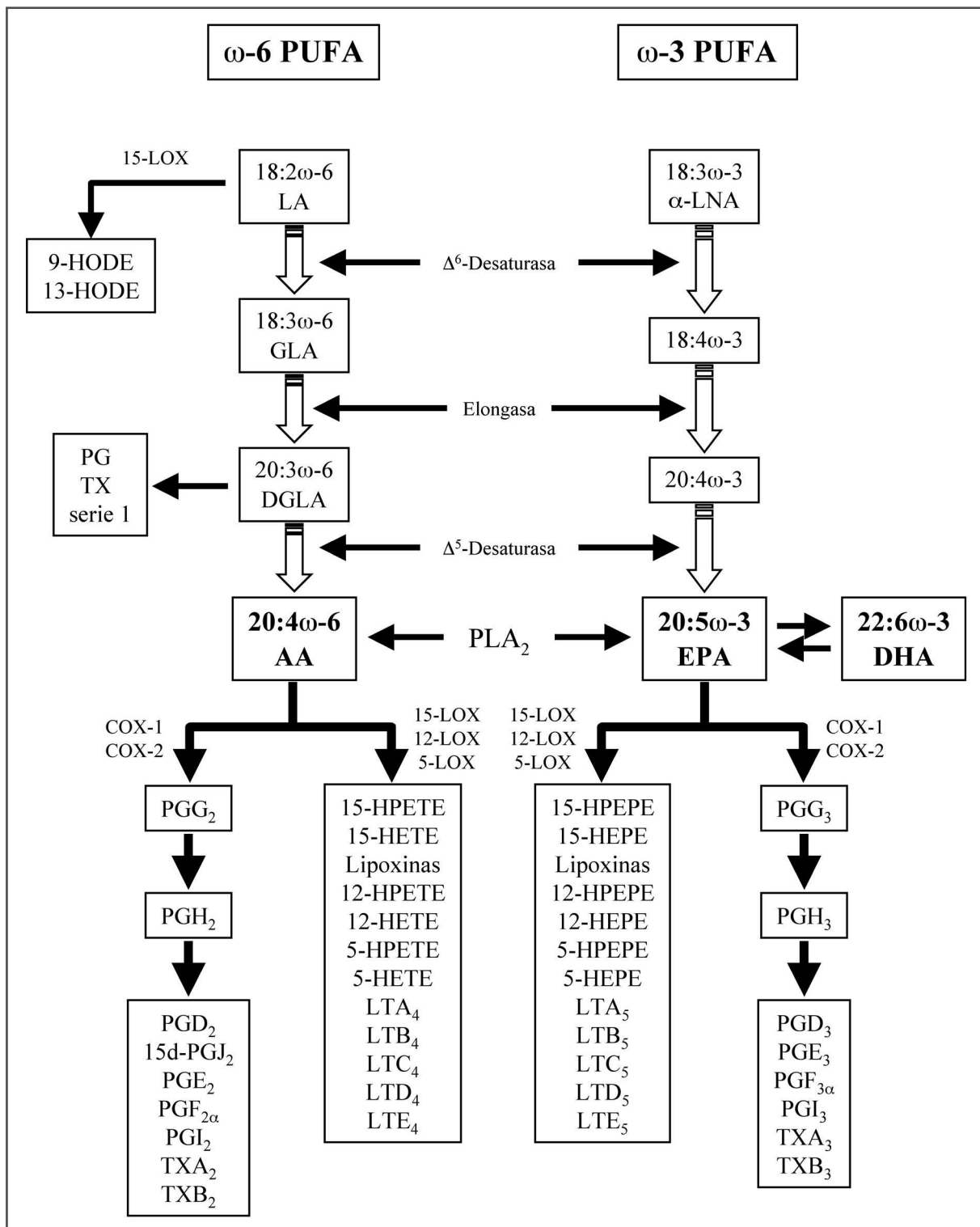


FIGURA 3. Biosíntesis de eicosanoides.

células cancerígenas<sup>31</sup>. De forma parecida, el oncogén *ras* se encuentra frecuentemente activado/sobreexpresado en distintos tipos de cáncer. Esta situación patológica se asocia con un

aumento de la concentración de diglicéridos en el citoplasma celular y la translocación a membrana y proteólisis de PKC. DHA, con respecto al ácido linoleico, disminuye la activación de *ras* en

células de cáncer de colon. En el modelo experimental de animales con cáncer de colon inducido con azoximetano, EPA y DHA mantienen la expresión de las isoenzimas de PKC (PKC- $\delta$ , PKC- $\lambda$  y PKC- $\zeta$ ) con funciones supresoras de tumores. Por otra parte, EPA disminuye la activación de PKC- $\beta$ 2 y bloquea la carcinogénesis a través de la ruta de señalización de COX-2 y TGF- $\beta$ .

La enzima ácido graso sintasa (FAS) regula la biosíntesis *de novo* de ácidos grasos. Se ha descrito la hiperactividad y la sobreexpresión de FAS (antígeno-519 oncogénico) en algunos carcinomas de mama particularmente agresivos, lo que indica la existencia de una lipogénesis neoplásica dependiente de FAS. Estudios realizados en células humanas SK-Br3 de cáncer de mama, donde FAS constituye el 28% del peso total de proteínas citosólicas, demuestran que DHA puede reducir un 37% la expresión de FAS<sup>32</sup>.

DHA puede aumentar la concentración intracelular de ceramida, presumiblemente por la translocación y la activación de la esfingomielinasa, en células humanas leucémicas<sup>33</sup>. El mecanismo implica la inhibición de la actividad quinasa dependiente de ciclinas cdk-2 [p21<sup>WAF1/CIP1</sup> y p27 (Kip1)] y la estimulación de las proteínas fosfatasas PP1 y PP2A. El efecto neto es la reducción de la fosforilación (hipofosforilación) de la proteína retinoblastoma (pRb), un supresor de tumores. La forma hipofosforilada de pRb interactúa directamente sobre factores de transcripción, como E2F2 y E2F3, formando complejos que bloquean la transcripción de genes implicados en la proliferación.

Un aspecto interesante es que los ácidos grasos omega-3 también son capaces de potenciar la citotoxicidad de fármacos anticancerígenos. Esto ocurre con el paclitaxel y la cerulenina en el cáncer de mama, la doxorubicina en la leucemia, el glioblastoma, el carcinoma bronquial y el cáncer de mama, la cisplatina en la metástasis de pulmón, la genisteína en el cáncer de mama y la vincristina en el carcinoma de cuello de útero. Estos ácidos grasos aumentan la captación de los fármacos citotóxicos por las células cancerígenas y actúan superando la resistencia de dichas células al tratamiento de la quimioterapia<sup>34</sup>. Se ha comprobado en modelos experimentales un aumento significativo de la difusión de mitoxantrona y doxorubicina a través de la membrana citoplasmática de células cancerígenas (linfoblásticas de

leucemia) tras una dieta rica en ácidos grasos omega-3. DHA unido covalentemente a la posición C2' de la molécula de paclitaxel es una fórmula para el uso clínico en el tratamiento del cáncer. La resistencia del tamoxifen es frecuente en mujeres con cáncer de mama. Las células cancerígenas resistentes suelen ser agresivas y entre las rutas de señalización implicadas está la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que se inhibe en presencia de EPA. Estudios previos han demostrado la importancia de los ácidos grasos omega-3 en la eficacia de mitoxantrona, vindesina, ciclofosfamida, 5-FU y epirrubicina en mujeres con cáncer de mama; aquellas con una mayor concentración de ácidos grasos omega-3 [ácido docosapentaenoico, 22:5( $\omega$ -3) y DHA] en el tejido adiposo de la mama fueron las que mejor respondieron al tratamiento farmacológico<sup>35</sup>.

La anorexia-caquexia es una situación patológica que se manifiesta aproximadamente en el 50% de los pacientes con cáncer, e implica un acortamiento de la supervivencia. Consiste en la pérdida masiva de peso corporal. Su prevalencia es mayor en los cánceres relacionados con el aparato digestivo, aunque aumenta con la progresión del cáncer y en pacientes tratados con opiáceos. Las causas del síndrome de caquexia-anorexia se atribuyen a la producción de factores depresores del apetito que generan las propias células cancerígenas y las del sistema inmune en respuesta a una inflamación continuada. Existe una reducción de la síntesis de proteínas en el músculo esquelético, y un aumento del catabolismo de proteínas y lípidos (aumenta la presencia de ácidos grasos libres y glicerol en sangre). El metabolismo de los hidratos de carbono también está afectado, puesto que las células cancerígenas consumen de 5 a 10 veces más glucosa que las células normales, convirtiendo la mayor parte en lactato mediante glucólisis y éste en glucosa (gluconeogénesis) por el hígado. En la caquexia también intervienen factores hormonales, que ejercen efectos anabólicos. La ingesta de ácidos grasos omega-3 (480 mL, 620 kcal, 32 g de proteínas y 2,2 g de EPA) durante ocho semanas en pacientes con cáncer de páncreas avanzado mejora la calidad de vida y reduce en un 92% la pérdida de peso con respecto al inicio del estudio (3,3 kg/mes)<sup>36</sup>. EPA también puede reducir el gasto energético total. En un modelo experimental de caquexia, EPA puede atenuar la acción del factor inductor de la proteólisis (PIF), reduciendo la degradación de proteínas. El mecanismo de

acción se asocia con la estabilización del complejo NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ .

Otros efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3 se relacionan con la regulación de la óxido nítrico sintasa, de la actividad estrogénica y de la peroxidación lipídica, sin describir todos. Por otra parte, no se pueden olvidar los cambios bioquímicos favorables y el reforzamiento de la respuesta inmune inducidos por los ácidos grasos omega-3 cuando se administran antes y durante las intervenciones quirúrgicas para la resección parcial o total de un tumor.

## >> ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 E INFLAMACIÓN

La inflamación, como respuesta inespecífica a las agresiones traumáticas y químicas o microbianas, es una reacción compleja del tejido conjuntivo vascularizado que se caracteriza por la acumulación de fluido y leucocitos en los tejidos extravasculares. Por ejemplo, la inflamación postquirúrgica se asocia, en parte, con la liberación de numerosos mediadores relacionados con la producción de eicosanoides y citoquinas procedentes de la activación de leucocitos y macrófagos. Los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) actúan como sustrato competitivo con el ácido araquidónico en la ruta de COX-2 (y de lipoxigenasas y citocromo P450), y favorecen la formación de PGE<sub>3</sub> con propiedades antiinflamatorias (contrarias a PGE<sub>2</sub>) y estimulantes del sistema inmune, y de LTB<sub>5</sub> con propiedades proinflamatorias más débiles que LTB<sub>4</sub> (un potente proinflamatorio e inductor de la adherencia y quimiotaxis de neutrófilos). El incremento de la ingesta de ácidos grasos omega-3 induce un aumento de su acumulación en las membranas celulares, lo cual influye favorablemente en la disponibilidad de los sustratos para COX-2 tras la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> [citósolica (cPLA<sub>2</sub>) del grupo IV y secretoras (sPLA<sub>2</sub>) de los grupos IIA, IID, V y X]. De hecho, se ha descrito una relación inversamente exponencial entre el contenido de EPA en las membranas de células mononucleares y su capacidad para la formación de citoquinas proinflamatorias. Así, la relevancia clínica de los ácidos grasos omega-3 en la inflamación también se deduce de los estudios que demuestran una reducción (46%) en la producción de TNF- $\alpha$  por macrófagos estimulados con endotoxina en presencia de una emulsión rica en ácidos grasos omega-3 (Omegaven®) cuando se compara con

una emulsión rica en ácidos grasos omega-6 (Lipovenoes®)<sup>37</sup>. Esta acción antiinflamatoria de EPA y DHA implica la reducción en la producción de IL-1 $\beta$ . Otras emulsiones elaboradas con aceite de pescado (SMOFlipid®) pueden quintuplicar y duplicar la concentración de EPA y de DHA, respectivamente, en los fosfolípidos plasmáticos y triplicar el cociente LTB<sub>5</sub>/LTB<sub>4</sub> de leucocitos polimorfonucleares tras el tratamiento durante los cinco días posteriores en pacientes sometidos a intervención quirúrgica abdominal; reduciendo a la mitad sus estancias hospitalarias<sup>38</sup>. Una relación de ácidos grasos omega-3 y omega-6 de 1:3-1:2 en la emulsión lipídica parece ejercer el máximo efecto y el más favorable en la modulación de la biosíntesis de mediadores lipídicos antiinflamatorios. Aproximadamente, 200 mg de vitamina E son suficientes para prevenir reacciones oxidativas. La regulación de la translocación de NF- $\kappa$ B desde el citoplasma hasta el núcleo de los macrófagos es uno de los mecanismos que pueden explicar la acción antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3 a través de la resolvina E1 (RvE1), un subproducto lipídico del metabolismo de EPA (Fig. 4). Este efecto se produce por la alteración en la afinidad de NF- $\kappa$ B por I $\kappa$ B $\alpha$ , como resultado directo del descenso de la fosforilación del complejo I $\kappa$ B, y la reducción de la actividad transcripcional de NF- $\kappa$ B sobre los promotores de genes que codifican citoquinas proinflamatorias. Mediante la técnica de *microarrays* se ha observado que al menos 77 genes pueden modificar su expresión en linfocitos obtenidos de personas sometidas durante dos meses a un tratamiento de 3 g diarios de aceite de pescado (0,78 g de EPA y 1,62 g de DHA)<sup>39</sup>.

Diversos estudios apoyan el uso de los ácidos grasos omega-3 como coadyuvantes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la artritis reumatoide, la psoriasis, el *lupus* eritematoso, la esclerosis múltiple, las migrañas, y la pancreatitis aguda. Los ácidos grasos omega-3 son particularmente efectivos en los infartos gastrointestinales multifocales y, por lo tanto, en las enfermedades inflamatorias intestinales. EPA y DHA, desde 2,7 hasta 5,4 g al día y desde ocho semanas hasta dos años de tratamiento, producen una mejoría rápida de los síntomas y de la apariencia histológica intestinal, una prevención de los relapsos, y una reducción de los marcadores de la inflamación en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa<sup>40</sup>. En estudios

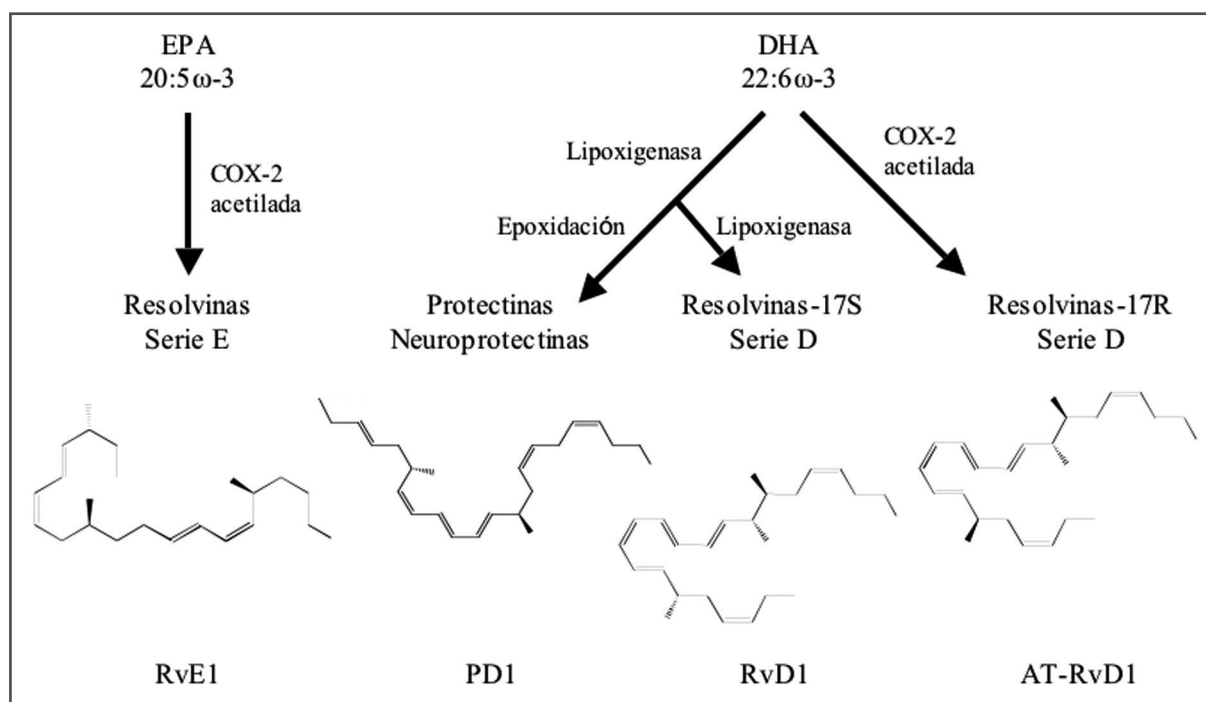


FIGURA 4. Biosíntesis de resolvinas y protectinas.

prospectivos se ha demostrado que la administración enteral de 3,3 g diarios de ácidos grasos omega-3 reduce significativamente las estancias hospitalarias y la alimentación nasointestinal (yeyuno) en pacientes con pancreatitis aguda<sup>41</sup>.

Estudios recientes han descrito la existencia de resolvinas D1 (RvD1), protectina D1 (PD1) y neuroprotectina D1 (NPD1), procedentes del metabolismo de DHA en distintos tejidos, todos ellos (y RvE1) con potentes propiedades antiinflamatorias y protectores de los sistemas celulares donde se generan, pues participan activamente en la fase de resolución y terminación de la inflamación, y en el retorno de los tejidos locales a la homeostasis inicial<sup>42</sup>. La completa estereoquímica de RvD1 y su geometría determinan (al igual que para el resto de resolvinas y protectinas) que este compuesto bioactivo pueda interactuar con su receptor, denominado Chem R23, en concentraciones extremadamente bajas. Lo cual implica que pequeñas dosis de ácidos grasos omega-3 pueden tener importantes efectos biológicos adicionales (por ejemplo, reducir dramáticamente la migración transendotelial de neutrófilos). Las resolvinas y protectinas bloquean la producción de interferón- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , y diversas citoquinas proinflamatorias, y estimu-

lan la expresión de receptores para quimioquinas, como CCR5.

## >> ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y ENFERMEDADES MENTALES

El tejido nervioso es el segundo, después del tejido adiposo, con mayor concentración de ácidos grasos, entre los cuales DHA puede alcanzar hasta el 50%. Se ha descrito que alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos pueden causar desórdenes del aprendizaje y del comportamiento, como trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), dislexia, dispraxia y autismo<sup>43</sup>. Al menos, el comportamiento hiperactivo, impulsivo y de desatención del 2%-4% de los niños que tienen ADHD se asocia con concentraciones anormalmente bajas en plasma de EPA y DHA.

En adultos, estudios observacionales también han demostrado una estrecha relación entre concentraciones plasmáticas anormalmente bajas de ácidos grasos omega-3 (y bajo consumo de pescado) con algunas alteraciones psiquiátricas, como la depresión y otros desórdenes mentales<sup>44</sup>. La OMS estima que los desórdenes depresivos mayores serán la segunda causa de incapacidad en el mundo en el año 2020. Los estudios clínicos sugieren que la ingesta de 0,2-9,6 g dia-

rios de EPA y DHA puede ser útil en el tratamiento de la depresión en personas mayores<sup>45</sup>, y de desórdenes depresivos unipolares<sup>46</sup> y bipolares<sup>47</sup>. Un metaanálisis de ensayos doble-ciego, desde 1966 hasta 2006 (MEDLINE, Embase, y PsycINFO), sobre la eficacia de los ácidos grasos omega-3 como antidepresivos sugiere que 1 g de EPA al día puede ser suficiente para inducir una reducción en la valoración de la escala de Hamilton (HAM-D) y de Montgomery-Asberg (MADRS) para la depresión en personas con episodios depresivos<sup>48</sup>. También se han descrito efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 en la esquizofrenia y en la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer<sup>49</sup>.

## >> CONSIDERACIÓN FINAL

El apoyo específico de la nutrición forma parte del cuidado multidisciplinar de los pacientes hospitalizados (y no hospitalizados). En investigación clínica son cada vez más las estrategias terapéuticas diseñadas para aumentar la eficacia del soporte nutricional, más allá de la simple provisión de macronutrientes y micronutrientes, orientadas a mejorar la absorción intestinal y las funciones digestivas, inmunológicas y de barrera. Por lo tanto, la nutrición puede ser una forma específica de tratamiento en muchas ocasiones.

Los ácidos grasos omega-3 se toleran razonablemente bien, se incorporan con rapidez a nuestro metabolismo y estructuras de membrana celular, y tienen efectos biológicos de tan variada naturaleza y que afectan favorablemente a tantas enfermedades de tanta relevancia, que sorprende su escaso impacto en las recomendaciones rutinarias para la nutrición clínica. Se han descrito algunos efectos adversos de los ácidos grasos

omega-3, como el riesgo de hemorragias cuando la dosis supera los 3,5 g diarios; y el riesgo de alteraciones indeseadas del metabolismo de la glucosa y del colesterol con dosis superiores a los 4,5 g diarios. Por lo tanto, es muy importante una supervisión adecuada cuando la administración de ácidos grasos omega-3 es en concentraciones suprafisiológicas. No obstante, los beneficios de los ácidos grasos omega-3, si el riesgo es controlado (o es menor que los beneficios), son potencialmente enormes. Es probable, como ya citan algunos autores, que en poco tiempo el "índice omega-3", es decir, la proporción de EPA y DHA en la membrana de los eritrocitos, se convierta en un nuevo factor de riesgo. Este índice puede ser también un marcador de la adherencia a una dieta o a un tratamiento que incluya los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, de manera análoga a la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para el metabolismo de la glucosa de los diabéticos.

Pero las evidencias clínicas todavía no son contundentes. Es probable que sea necesaria una profunda revisión del método científico, y de los tipos y el diseño de estudios que validen el valor preventivo y terapéutico de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga. La conexión entre la investigación básica en nutrición y la Medicina Clínica es la mejor herramienta para profundizar en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que pueden aproximar a los ácidos grasos omega-3 como uno de los nutrientes más relevantes en el metabolismo humano. Este conocimiento abrirá nuevos horizontes en la evaluación de los efectos biológicos de los ácidos grasos omega-3 y sus metabolitos; los cuales deberán ser explorados para establecer un criterio definitivo sobre su eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids. A comprehensive strategy. *Ann Intern Med* 1987; 107: 890-9.
2. World Health Organization 2007. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/).
3. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2004; 23: 325-30.
4. Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr* 2000; 19: 7-14.
5. Senkal M, Geier B, Hannemann M, et al. Supplementation of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 12-7.
6. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1222-8.



7. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 124: 1363-7.
8. Hu FB, Bronner L, Willet WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1815-21.
9. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
10. GISSI. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
11. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
12. Yokoyama M, Origasa H, and for the JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 613-20.
13. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 2004; 36: 233-9.
14. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 325-33.
15. Weber P, Raederstorff D. Triglyceride-lowering effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 28-37.
16. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 385-91.
17. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridemia. *Heart* 2001; 85: 544-8.
18. Pegorier JP, Le May C, Girard J. Control gene expression by fatty acids. *J Nutr* 2004; 134: 2444S-9S.
19. Pacheco YM, Bermúdez B, López S, Abia R, Villar J, Muriana FJG. Ratio of oleic to palmitic acid is a dietary determinant of thrombogenic and fibrinolytic factors during the postprandial state in men. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 342-9.
20. Colussi GL, Baroselli S, Sechi L.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma lipoprotein(a) levels in hypertensive subjects. *Clin Nutr* 2004; 23: 1246-7.
21. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation* 2007; 115: 188-95.
22. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-8.
23. Marchioli R, Levantese G, Macchia A, et al. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione Trial. *J Membrane Biol* 2006; 206: 117-128.
24. Lombardi F, Terranova P. Anti-arrhythmic properties of N-3 poly-unsaturated fatty acids (n-3 PUFA). *Curr Med Chem* 2007; 14: 2070-80.
25. Billman GE. A comprehensive review and analysis of 25 years of data from an in vivo canine model of sudden cardiac death: implications for future anti-arrhythmic drug development. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 808-35.
26. Pratt VC, Watanabe S, Bruera E, et al. Plasma and neutrophil fatty acid composition in advanced cancer patients and response to fish oil supplementation. *Br J Cancer* 2002; 87: 1370-8.
27. Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 532-43.
28. Chapkin RS, McMurray DN, Lupton JR. Colon cancer, fatty acids and anti-inflammatory compounds. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 48-54.
29. Jensi LJ, Nanda PK, Jiricko P, Stillwell W. Docosahexaenoic acid-containing phosphatidylcholine affects the binding of monoclonal antibodies to purified Kb reconstituted into liposomes. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1467: 293-306.
30. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolf A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-45.

31. Ross JA, Maingay JP, Fearon KC, Sangster K, Powell JJ. Eicosapentaenoic acid perturbs signalling via the NFkappaB transcriptional pathway in pancreatic tumour cells. *Int J Oncol* 2003; 23: 1733-8.
32. Menéndez JA, Ropero S, Mehmi I, Atlas E, Colomer R, Lupu R. Overexpression and hyperactivity of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) is insensitive to normal arachidonic fatty acid-induced suppression in lipogenic tissues but it is selectively inhibited by tumoricidal alpha-linolenic and gamma-linolenic fatty acids: a novel mechanism by which dietary fat can alter mammary tumorigenesis. *Int J Oncol* 2004; 24: 1369-83.
33. Siddiqui RA, Jensi LJ, Harvey KA, Wiesehan JD, Stillwell W, Zaloga GP. Docosahexaenoic acid induces cell cycle arrest by inhibiting phosphorylation of retinoblastoma protein in Jurkat leukemic cells. *Biochem J* 2003; 371: 621-9.
34. Das U, Madhavi G, Kumar G, Padma M, Sangeetha P. Can tumour cell drug resistance be reversed by essential fatty acids and their metabolites? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 58: 39-54.
35. Bougnoux P, Germain E, Chajes V, et al. Cytotoxic drugs efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 79: 1765-9.
36. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-86.
37. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 588-95.
38. Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006; 45: 55-60.
39. Gorjao R, Verlengia R, Martins de Lima T, et al. Effect of docosahexaenoic acid-rich fish oil supplementation on human leukocyte function. *Clin Nutr* 2006; 25: 923-38.
40. Gil A. Papel de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en los procesos inflamatorios. Libro Blanco de los Omega-3. 2002. Puleva Food. Madrid.
41. Lasztity N, Hamvas J, Biró L, et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis – a prospective randomised clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 198-205.
42. Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol* 2007; 28: 176-83.
43. Richardson AJ, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 1-9.
44. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatr Serv* 1999; 85: 275-91.
45. Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, Fiori MG, Crepaldi G. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging Clin Exp Res* 1993; 5: 123-33.
46. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-9.
47. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 407-12.
48. Lin PY, Su, KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1056-61.
49. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-6.