

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA
INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA
DE LOS ALIMENTOS**



**EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE VITAMINAS B EN
ENFERMO CRÍTICO CON SINDROME DE RESPUESTA
INFLAMATORIA SISTÉMICA. METABOLISMO DE LA
VITAMINA B₆**

María Ángeles García Ávila

TESIS DOCTORAL

Granada, 2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Ángeles García Ávila
D.L.: GR 2426-2011
ISBN: 978-84-694-2942-6

**EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE VITAMINAS B EN ENFERMO
CRÍTICO CON SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA
SISTÉMICA. METABOLISMO DE LA VITAMINA B₆**

*Memoria que presenta para aspirar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada la
Licenciada D^a M^a Ángeles García Ávila.*

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Elena M^a Planells del Pozo

Dr. Antonio Pérez de la Cruz

Dr. Álvaro Gálvez Gálvez

*Lda. D^a M^a Ángeles García Ávila
Aspirante a Grado de Doctora*

Granada, 10 de enero de 2011

D^a Elena María Planells del Pozo, Profesora Titular del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada

D Antonio Pérez de la Cruz, Jefe de la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

D Álvaro Gálvez Gálvez, Profesor Titular I.E.S. Jaén. Consejería de Educación, Junta de Andalucía


Directores de la Memoria de Tesis Doctoral de título: “Evaluación Nutricional de Vitaminas B en Enfermo Crítico con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Metabolismo de la Vitamina B₆”, realizada por la Licenciada M^a Ángeles García Ávila, autorizan su presentación ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman la presente a 10 de enero de 2011.

Fdo. Elena M^a Planells del Pozo

Fdo. Antonio Pérez de la Cruz

Fdo. Álvaro Gálvez Gálvez



El trabajo de investigación que constituye esta Tesis Doctoral titulada “Evaluación Nutricional de Vitaminas B en Enfermo Crítico con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Metabolismo de la Vitamina B6”, se engloba en el marco de los Proyectos de Investigación financiados por el Plan Propio de la Universidad de Granada y por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III, de referencias PI07/1228 y PI10/01993, realizados en las Unidades de Cuidados Críticos de los Hospitales Virgen de las Nieves, San Cecilio, General de Baza y Santa Ana de Motril, de Granada, y en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix” del Centro de Investigación Biomédica y el Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada, en colaboración con la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Abreviaturas

AC	<i>Coefficiente de actividad</i>
ADN	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
APS	<i>Acute Physiology Score</i>
ARN	<i>Ácido ribonucleico</i>
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
AOX	<i>Antioxidante</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
cAspAT	<i>Aspartato Aminotransferasa Citosólica</i>
CRP	<i>Proteína C Reactiva</i>
CVD	<i>Enfermedad cardiovascular</i>
DC	<i>Enfermedad de Alzheimer</i>
DOPA	<i>Dihidroxifenilalanina</i>
EALT	<i>Alanina Aminotransferasa Eritrocitaria</i>
EAST	<i>Aspartato Transaminasa Eritrocitaria</i>
α -EALT	<i>Coefficiente de Actividad de Alanina Aminotransferasa</i>
α -EAST	<i>Coefficiente de Actividad de Aspartato Transaminasa</i>
EDTA/K ₃	<i>Ácido etilendiaminotetracético de tripotasio</i>
ECV	<i>Enfermedad Cardiovascular</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH4	<i>Ácido tetrahidrofólico</i>
FMN	<i>Flavin mononucleótido</i>
FMO	<i>Fallo multiorgánico</i>
FAD	<i>Flavin adenin dinucleótido</i>
GABA	<i>Ácido γ aminobutírico</i>
GER	<i>Gasto metabólico en reposo</i>
HBE	<i>Ecuación de Harris Benedict</i>
HCY	<i>Homocisteína</i>
3-HK	<i>3-Hidroxiquinurenina</i>
HPLC	<i>Cromatografía Líquida de Alta Resolución</i>
HPLK	<i>Piridoxal quinasa en humanos</i>
HQM	<i>Hipersensibilidad química múltiple</i>
IA	<i>Ingesta adecuada</i>
IM	<i>Infarto de miocardio</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal</i>
IR	<i>Ingesta Recomendada</i>
ITC	<i>Índice Creatinina-Altura</i>
MCP	<i>Malnutrición proteico-energética</i>
MTHF	<i>Metiltetrahidrofolato</i>
MTHFR	<i>Metilentetrahidrofolatoreductasa</i>
NE	<i>Nutrición Enteral</i>
NP	<i>Nutrición Parenteral</i>
4-PA	<i>Ácido 4-piridóxico</i>
PCA	<i>Perímetro cutáneo abdominal</i>
PCT	<i>Perímetro cutáneo tricipital</i>
PCT	<i>Procalcitonina sérica</i>
PCS	<i>Perímetro cutáneo subescapular</i>
PL	<i>Piridoxal</i>

<i>PLK</i>	<i>Piridoxal quinasa</i>
<i>PLP</i>	<i>Piridoxal 5'-fosfato</i>
<i>PM</i>	<i>Piridoxamina</i>
<i>PMB</i>	<i>Perímetro muscular braquial</i>
<i>PMP</i>	<i>Piridoxamina 5'-fosfato</i>
<i>PN</i>	<i>Piridoxina</i>
<i>PNP</i>	<i>Piridoxina 5'-fosfato</i>
<i>PPI</i>	<i>Peso ideal</i>
<i>RDA</i>	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
<i>ROS</i>	<i>Especies Reactivas de Oxígeno</i>
<i>SAM</i>	<i>S-adenosilmetionina</i>
<i>SDMO</i>	<i>Síndrome de Disfunción Múltiple Orgánica</i>
<i>SDRA</i>	<i>Síndrome de Distress Respiratório Agudo</i>
<i>SHMT</i>	<i>Serin hidroximetil transferasa</i>
<i>SIRS</i>	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
<i>SOFA</i>	<i>Sequential Organ Failure</i>
<i>SNC</i>	<i>Sistema Nervioso Central</i>
<i>TDP</i>	<i>Tiamina difosfato</i>
<i>TMR</i>	<i>Tasa Metabólica Basal</i>
<i>UCI</i>	<i>Unidad de Cuidados Intensivos</i>
<i>XA</i>	<i>Ácido Xanturénico</i>

ÍNDICE

Índice

1.- Justificación, hipótesis y objetivos	1
2.- Antecedentes bibliográficos	7
2.1.- Valoración del estado nutricional	25
2.1.1.- Evaluación del estado nutricional en personas sanas	25
2.1.2.- Evaluación del estado nutricional en el paciente crítico	30
2.1.2.1.- Características de la nutrición en el paciente crítico	45
2.1.2.2.- La nutrición artificial en el paciente crítico	46
2.1.2.3.- La nutrición enteral	55
2.1.2.3.1.- Objetivos de energía para la nutrición enteral	57
2.1.2.3.2.- Situaciones en la que está indicada la nutrición enteral	58
2.1.2.3.3.- Situaciones en la que está contraindicada la nutrición enteral	58
2.1.2.4.- La nutrición parenteral	61
2.1.2.4.1.- Situaciones en las que está indicada la nutrición parenteral	63
2.1.2.4.2.- Situaciones en las que está contraindicada la nutrición parenteral	63
2.1.2.4.3.- La nutrición parenteral central	67
2.1.2.4.4.- La nutrición parenteral periférica	69
2.1.2.5.- Metodología en la valoración nutricional del paciente crítico	72
2.2.- La vitamina B ₆	76
2.2.1.- Su biodisponibilidad	76
2.2.2.- Vías de biosíntesis de la vitamina B ₆	81
2.2.3.- Funciones de la vitamina B ₆	83
2.2.4.- Los requerimientos de la vitamina B ₆	104
2.2.5.- Fuentes alimentarias de la vitamina B ₆	105
2.2.6.- La deficiencia y exceso de la vitamina B ₆	105
2.2.7.- Estabilidad en el procesado de la vitamina B ₆	117
2.2.8.- Metabolismo de la vitamina B ₆	118
2.2.9.- Determinación de los niveles de vitamina B ₆	124
2.2.10.- Situación en la población adulta sana en España	127

2.2.11.- <i>Estudios de la vitamina B₆ en individuos sanos y en pacientes críticos</i>	128
3.- <i>Sujetos y Metodología</i>	147
3.1.- <i>Metodología utilizada en personas sanas</i>	149
3.1.1.- <i>Diseño del estudio en personas sanas</i>	149
3.1.2.- <i>Población sana objeto de estudio y selección de la muestra control</i>	150
3.1.3.- <i>Tipo de muestreo en población sana</i>	150
3.1.4.- <i>Recogida de datos en población sana</i>	151
3.1.5.- <i>Valoración de ingesta nutricional en la población sana</i>	151
3.2.- <i>Metodología utilizada en la evaluación del estado nutricional en el paciente crítico</i>	153
3.2.1.- <i>Diseño del estudio en paciente crítico</i>	153
3.2.2.- <i>Población crítica objeto de estudio y selección de los pacientes</i>	154
3.2.3.- <i>Tipo de muestreo en el paciente crítico y obtención de la muestra</i>	156
3.2.4.- <i>Tratamiento de la muestra en el paciente crítico</i>	157
3.2.5.- <i>Recogida de datos en el paciente crítico</i>	157
3.2.6.- <i>Valoración de aporte nutricional en el paciente crítico</i>	157
3.3.- <i>Valoración bioquímica en personas sanas y paciente crítico</i>	160
3.3.1.- <i>Recogida de muestras para determinación de parámetros bioquímicos en población sana y paciente crítico</i>	160
3.3.2.- <i>Determinaciones bioquímicas generales en población sana y en el paciente crítico, PAO y PCR</i>	161
3.3.3.- <i>Determinación analítica de las vitaminas y homocisteína</i>	163
3.3.4.- <i>Análisis estadístico de los resultados en población sana y en el paciente crítico</i>	170
3.4.- <i>Limitaciones del estudio</i>	171
4.- <i>Resultados</i>	173
4.1.- <i>Resultados en población control</i>	175
4.1.1.- <i>Características de la muestra control</i>	175
4.1.2.- <i>Resultados de ingesta de nutrientes en la población control</i>	176
4.1.3.- <i>Análisis bioquímico en la población control</i>	178
4.1.4.- <i>Correlaciones entre los parámetros</i>	181
4.2.- <i>Resultados en población de pacientes críticos</i>	182

4.2.1.- <i>Características de la muestra en el paciente crítico</i>	182
4.2.2.- <i>Resultados en el aporte de nutrientes en paciente crítico</i>	184
4.2.3.- <i>Análisis bioquímico en el paciente crítico</i>	185
4.2.4.- <i>Correlaciones entre los parámetros</i>	194
4.3.- <i>Estudio comparativo pacientes-controles</i>	196
5.- <i>Discusión de los resultados</i>	201
5.1.- <i>Respecto a la ingesta de vitaminas en individuos</i> <i>controles y críticos</i>	203
5.2.- <i>Respecto a los valores bioquímicos de vitaminas y Hcy</i>	206
5.3.- <i>Estudio de la vitamina B₆</i>	216
6.- <i>Conclusiones</i>	227
7.- <i>Referencias bibliográficas</i>	233
8.- <i>Índice de Tablas, Figuras y Gráficas</i>	251
9.- <i>Anexos</i>	255

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1.- Justificación, hipótesis y objetivos

Sabemos que la Nutrición es la ciencia que trata de definir los requerimientos cualitativos y cuantitativos de la alimentación necesarios para conservar la salud. La valoración del estado nutricional de una persona o grupo de la población debe hacerse desde una perspectiva dietética, antropométrica, bioquímica, inmunológica y clínica.

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), define la valoración nutricional como un método que intenta definir el estado nutricional de una persona utilizando los antecedentes clínicos, nutricionales y farmacológicos, la exploración física, la medición de las variables antropométricas y las pruebas de laboratorio y define la malnutrición como cualquier trastorno del estado nutricional incluyendo los derivados de deficiencias en la ingesta de nutrientes, de trastornos del metabolismo y del aporte nutricional excesivo.

Saber cuál es la situación nutricional de los distintos grupos poblacionales es básico para posibles intervenciones de salud pública (ASPEN, 2005).

En las últimas investigaciones realizadas sobre la influencia que en la salud ejerce la vitamina B₆ se demuestra una relación entre ingesta o niveles corporales de la vitamina con ciertas patologías como determinadas afecciones del sistema nervioso, determinados tipos de tumores y patologías cardiovasculares. Se requiere de un nivel adecuado de vitamina B para una salud óptima debido a que participa como coenzima en diversas reacciones bioquímicas de las principales rutas metabólicas del organismo.

La deficiencia de la vitamina B₆ asociada a una dieta insuficiente, debería de ser poco frecuente, teniendo en cuenta que se encuentra en la mayoría de los alimentos, siendo menos frecuente de forma aislada ya que viene asociado a la deficiencia de otras vitaminas del grupo B. La deficiencia también suele aparecer debido a alteraciones en su absorción, a factores genéticos, a interacciones con fármacos o al aumento de sus requerimientos en determinadas situaciones. Se puede mantener en el tiempo una leve deficiencia de vitamina B₆ sin que aparezcan los síntomas que

conducen a una deficiencia clínica, en tal situación algunas funciones en las que está implicada la vitamina es compensada, otras no (Rosenberg y col., 1992).

El paciente crítico: “es aquel, que presenta alteración en la función de uno o varios de sus órganos o sistemas; situación que puede comprometer su supervivencia en algún momento de su evolución, por lo que la muerte es una alternativa posible” (Marino, 1998).

La relación existente entre los diversos factores que intervienen en el metabolismo de B₆, adquiere mayor importancia en el paciente crítico, dada su compleja situación metabólica.

La lesión o la aparición de complicaciones pueden dar lugar a la generalización del proceso iniciándose el conocido Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), donde la generación de radicales libres de oxígeno es intensa. Esta reacción metabólica de mantenerse consume la reserva proteica orgánica determinando la disfunción de múltiples órganos que conlleva una altísima mortalidad (Cabrerizo, 2009).

Hipótesis del estudio

Los pacientes críticos con SRIS presentan deficiencia de vitaminas B desde el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), empeorando durante su estancia a causa del propio déficit y a las interacciones entre ellas y entre biomarcadores de la situación antioxidante, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.

Según lo anteriormente comentado, los objetivos del presente estudio son:

- *Valorar el estado nutricional en vitaminas del grupo B de pacientes críticos ingresados en la UCI, comparando con un grupo de personas sanas.*
- *Evaluar la evolución del estado nutricional en vitaminas del grupo B durante su estancia de 7 días en la misma y comparar con el grupo control.*
- *Estudiar la implicación del resto de las vitaminas del grupo B y de factores inflamatorios, de riesgo cardiovascular y antioxidantes asociados, con el metabolismo de la vitamina B₆, comparando con un colectivo de adultos sanos.*

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.- Antecedentes bibliográficos

La Nutrición (como ya se ha comentado anteriormente), es la ciencia que trata de definir los requerimientos cualitativos y cuantitativos de la alimentación necesarios para conservar la salud. La valoración del estado nutricional de una persona o grupo de la población debe hacerse desde una perspectiva dietética, antropométrica, bioquímica, inmunológica y clínica.

Se diferencia entre recomendación dietética (cantidad que debe contener la dieta para satisfacer las necesidades energéticas y nutricionales de una persona) y necesidad nutritiva (cantidad mínima diaria que debe aportarse para satisfacer las demandas del organismo), siendo una dieta equilibrada, aquella en que la ingesta de alimentos está ajustada a las necesidades nutricionales del individuo.

El conocimiento del metabolismo energético en individuos sanos, es paso previo necesario para la comprensión de los trastornos del metabolismo energético durante la enfermedad y la desnutrición.

La ingesta adecuada se define como “la ingesta media observada o determinada experimentalmente en una población o subgrupo definido por una variable nutricional determinada, como por ejemplo los valores normales de nutrientes en sangre u otros indicadores nutricionales de salud” (Gottschlich y col., 2007)(Figura 1).

Varios conceptos sobre ingestas de referencia

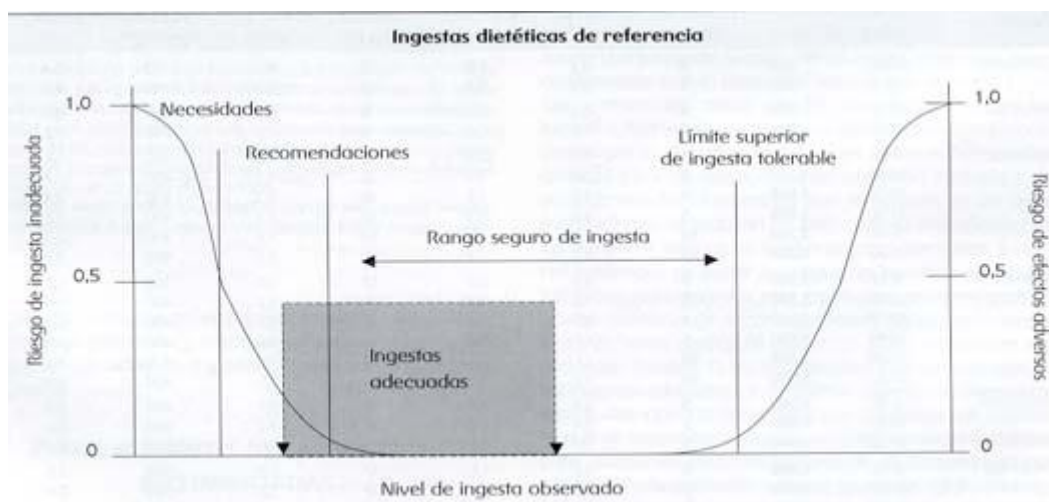


Figura 1. Ingestas dietéticas de referencia. Fuente: Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 1998.

- **Recomendaciones:** situadas a 2 desviaciones típicas de las necesidades medias, exceptuando las recomendaciones de energía.
- **Ingestas adecuadas:** estimaciones usadas cuando no existen suficientes datos para establecer las recomendaciones.
- **Límite superior de ingesta tolerable:** nivel más alto de ingesta diaria de un nutriente por encima del cual puede existir riesgo para la salud.

La disminución de la ingesta calórica como adaptación de nuestra forma de vida, el aumento en el consumo de alimentos refinados, las interacciones medicamentosas, las dietas desequilibradas,...son causas entre otras de la aparición de deficiencia vitamínica en individuos sanos, propia de la sociedad actual.

Esta descrito que “las vitaminas y los oligoelementos son componentes necesarios en la alimentación humana, ya que el organismo no puede sintetizarlos o lo hace en grado insuficiente. Las reacciones bioquímicas esenciales tienen lugar por medio de cantidades muy pequeñas de estas sustancias (eje., las que actúan como coenzimas o grupo prostético). Las carencias subclínicas de vitaminas y

oligoelementos, diagnosticados mediante pruebas analíticas, son bastante frecuentes en la población sana, sobre todo en los ancianos.” (Fauci y col., 2008).

La relación existente entre los diversos factores que intervienen en el metabolismo de B₆, adquiere mayor importancia en el paciente crítico, dada su compleja situación metabólica.

La modificación en la utilización de micronutrientes (entre los que se encuentra la vitamina B₆), es una de las principales alteraciones metabólicas que acompañan a la respuesta aumentada de estrés oxidativo en la enfermedad crítica. El estrés metabólico es una respuesta fisiológica del organismo ante una agresión externa y tiene gran importancia en el paciente crítico apareciendo una respuesta inflamatoria sistémica que está asociada con una redistribución de vitaminas y elementos traza desde la circulación a los órganos y tejidos que están implicados en la síntesis proteica y en la producción de células inmunes. La concentración plasmática de la mayoría de elementos traza y proteínas transportadoras, así como la de las vitaminas hidrosolubles, disminuye en estas situaciones.

La disminución de los niveles séricos de micronutrientes puede indicar deficiencias no reales de los mismos y ser una consecuencia de la adaptación del organismo a la demanda de los tejidos y la consiguiente redistribución de micronutrientes en el organismo (Krishnan y col., 2009).

La causa de los bajos niveles séricos de micronutrientes en pacientes críticos puede ser por la presencia de SRIS, (donde estos bajos niveles se asocian con una redistribución de vitaminas y oligoelementos de la circulación a los tejidos y órganos implicados en la síntesis de proteínas y células inmunes), pérdidas a través de fluidos biológicos, ingestas insuficientes, etc... (Berger, 2005; Berger y col., 2008).

Los niveles circulantes de antioxidantes también se ven afectados por las pérdidas agudas a través de fluidos biológicos (exudados, drenajes, pérdidas de peso y digestivas) y por la dilución, como resultado de los fluidos empleados para la

resucitación, a lo que se le podría añadir un aporte insuficiente de elementos con capacidad antioxidante (AOX) a través de la nutrición que generalmente se le añade en la Unidad de Cuidados Intensivos al paciente crítico.

Existen numerosos estudios que avalan la necesidad de un refuerzo de las defensas antioxidantes para obtener mejores beneficios clínicos y biológicos. En todos los estadios que vemos (Figura 2) sobre estrés oxidativo en paciente crítico, el mecanismo por el que se obtienen los beneficios clínicos y biológicos se argumenta en el refuerzo de las defensas antioxidantes (Abilés y col., 2006; Abilés y col., 2008).

Se observa en el siguiente metanálisis (Tabla 1) el estrés oxidativo en diferentes situaciones críticas (Heyland, 2006).

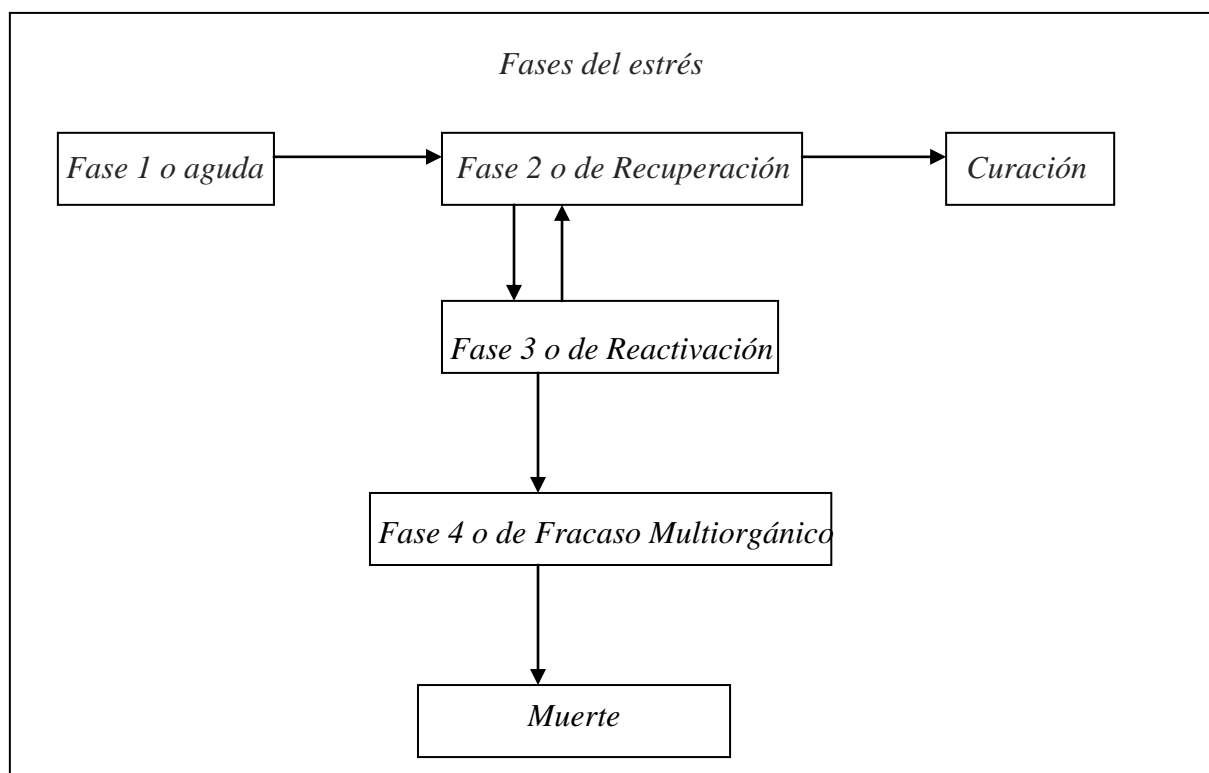


Figura 2. Fases del estrés oxidativo

Autores	Situación crítica	Biomarcadores	Resultados
Tsai, et al. 2000; Motoyama, et al. 2003; Alonso de Vega, et al. 2002	SRIS	Mayor peroxidación lipídica y disminución de la capacidad antioxidante	Desarrollo de fallo multiorgánico
Ogilvie, et al. 1991; Galley, et al. 1996; Goode, et al. 1995; Borreli, et al. 1996; Cowley, et al. 1996	Sepsis	Mayor peroxidación lipídica y disminución de tocoferol, selenio, vitamina A, caroteno y licopeno y vitamina C	Mayor incidencia de fallo multiorgánico y peor pronóstico
Strand, et al. 2000; Ohya, et al. 2002	<i>Shock</i> séptico	Mayor oxidación de proteínas y producción de ON, OON.	Peor pronóstico
Bowler, et al. 2003; Sznajder, et al. 1989; Baldwin, et al. 1986; Carpenter, et al. 1998; Richard, et al. 1990; Metnitz, et al. 1999; Quinlan, et al. 1996; Kumar, et al. 2000	SDRA	Mayor peroxidación lipídica y disminución de tocoferol, caroteno y selenio y antioxidantes hidrosolubles	Peor pronóstico
Alonso de Vega, et al. 2000; Winterbourn, et al. 2000; Curran, et al. 2000; Ritter, et al. 2003; Polidori, et al. 2001	Población de UCI mixta	Mayor peroxidación lipídica y proteica y disminución de la actividad xantino oxidasa y de vitaminas: caroteno y vitaminas E, A y C	Asociación con resultados clínicos adversos

Tabla 1. Metanálisis sobre el estrés oxidativo en diferentes situaciones críticas (Heyland, 2006).

En el paciente crítico las bajas concentraciones endógenas de AOX están asociadas a un incremento en la generación de radicales libres, a un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica con la subsiguiente lesión celular, a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Nuestro grupo de investigación observó que una dieta que cubre las necesidades en nutrientes antioxidantes en paciente crítico reduce en un 94 % el riesgo de empeorar el estrés oxidativo (Pérez de la Cruz y col., 2008).

La malnutrición desempeña un papel clave en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, los pacientes están sometidos a una fase catabólica “obligatoria”, condición asociada con una intensa “destrucción” de proteínas para producir energía y aminoácidos y los resultados en la malnutrición proteico-energética, a su vez relacionados con una mayor tasa de complicaciones. Otra razón frecuente es que la mayoría de los pacientes desarrollan un balance negativo de macronutrientes y micronutrientes, debido a las insuficientes prescripciones médicas, a la demora en la alimentación o ambas cosas (Martínez, 2007).

La lesión o la aparición de complicaciones pueden dar lugar a la generalización del proceso iniciándose el SRIS, donde la generación de radicales libres de oxígeno es intensa. Esta reacción metabólica de mantenerse, consume la reserva proteica orgánica, determinando la disfunción de múltiples órganos que conlleva una altísima mortalidad (Cabrerizo, 2009).

El hipermetabolismo que presenta el paciente crítico es una respuesta generalizada en la que la energía y los sustratos son movilizados para el soporte de la inflamación, la función inmune y la reparación tisular, y ello a expensas de la masa corporal.

Sabemos que no sólo la vitamina B₆ es cofactor de las enzimas PLP-dependientes, también se ha demostrado en diversos estudios (Bilski y col., 2000) que puede actuar como agente protector de las células frente a especies reactivas de oxígeno (ROS) (Figura 3), debido a que la vitamina B₆ ha demostrado que presenta actividad antioxidante que incluso supera a la de la vitamina C y vitamina E. Se ha visto la relación de la vitamina con esta función, en la mutación de algunos genes

implicados en las vías de salvamento y de novo de la síntesis de la vitamina B₆ donde se observaron una serie de fenotipos relacionados con la sensibilidad a ROS, la cual se ve incrementada (Mooney y col., 2009).

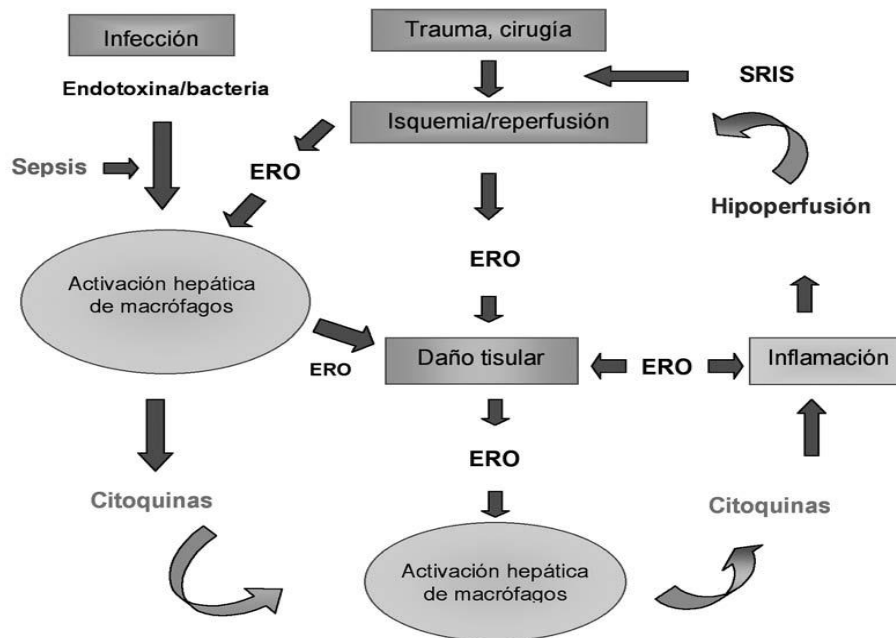


Figura 3. Ciclo de producción de especies reactivas de oxígeno durante la enfermedad crítica, adaptación de Heyland, 2006.

El grado de hipermetabolismo donde encontramos un aumento del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, incremento del gasto energético basal, aumento del gasto cardíaco, pérdida de la autorregulación expresada en el menor efecto del aporte nutricional exógeno en el control de la neoglucogénesis, proteólisis y lipólisis, aumento de la pérdida urinaria de nitrógeno, aumento de la síntesis y catabolismo proteico, y patrón de aminoácidos plasmáticos alterado, es proporcional a la agresión.

La pérdida de peso corporal lleva apareada la pérdida de masa magra y superados niveles próximos al 20 % de la pérdida de masa muscular se precipita la disfunción multiorgánica (Cabrerizo, 2009).

La valoración nutricional en el paciente crítico tiene como objetivos evaluar de forma específica el riesgo de morbilidad y mortalidad de la malnutrición, favorecida

por el estado hipermetabólico e hipercatabólico que presenta el enfermo crítico (Montejo-González y col., 2006).

La enfermedad crítica se asocia con un estado de estrés metabólico en el que los pacientes presentan generalmente respuesta inflamatoria sistémica asociada a complicaciones como el aumento de morbilidad infecciosa, disfunción multiorgánica, hospitalización prolongada, etc. En los últimos 30 años, las investigaciones sobre el efecto de los nutrientes en el mantenimiento de la homeostasis en paciente crítico, tanto a nivel molecular como biológico han experimentado importantes avances. El soporte nutricional en paciente crítico tiene 3 objetivos principales como son el preservar la masa magra corporal, el mantenimiento de la función inmune y el evitar complicaciones metabólicas en respuesta al estrés metabólico y prevenir la lesión como consecuencia de la oxidación celular (McClave y col., 2009).

Respecto a la necesidad de evaluar la efectividad de la atención a los pacientes críticos y predecir su mortalidad, nacen los **modelos de evaluación pronóstica**, que en Unidades de Cuidados Intensivos, se basan: en la medición precoz de la gravedad, en la edad, en el estado crónico de la salud y en el diagnóstico. Se limita su aplicación dependiendo de si los pacientes ingresados son pacientes en los que el modelo fue desarrollado, la organización de una determinada UCI, además del hospital (localización geográfica, lugar donde se estabiliza al paciente previo al ingreso en la UCI, frecuencia de las determinaciones de laboratorio). La reproducibilidad de los datos es un punto clave en lo que concierne a la validez y precisión de los índices de gravedad y el riesgo de muerte predicho por éstos (Anaya-Ayala y col., 2008).

Vemos algunos modelos de evaluación pronóstica utilizados frecuentemente:

Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (Knaus y col, 1985), uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad o severidad de la enfermedad de un paciente con independencia del diagnóstico a través de 12 variables fisiológicas (Tabla 2), que representan la evolución de la enfermedad y por tanto el estado clínico del paciente, el cual

comprende las variables, edad, enfermedad crónica y APS (Acute Physiology Score) para puntuación del modelo, y para el riesgo de muerte, puntuación APACHE II, tipo de paciente (médico o quirúrgico) y diagnóstico de ingreso en UCI. La puntuación de este modelo es una de las herramientas más útiles para determinar la gravedad dentro de las primeras 48 horas. Este incluye una variedad de constantes fisiológicas, edad y la existencia de enfermedad crónica concomitante

4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
> 41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	Temperatura central (°C)	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	< 29,9
> 160	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mm Hg)		50-69		< 49
> 180	140-179	110-139		70-109	Ritmo cardiaco (latidos/min)		55-69	40-54	< 39
> 50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria (con o sin VM)	10-11	6-9		< 5
> 500	350-499	200-349		< 200 > 70	Oxigenación* (mm Hg): si $FI_{O_2} > 0,5$ considerar A-aDO ₂ , y si $FI_{O_2} < 0,5$, la PaO ₂				
					A-aDO ₂				
					PaO ₂	61-70		55-60	< 55
> 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	pH arterial		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mMol/L)		120-129	111-119	< 110
> 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	Potasio (mMol/L)	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina ** (mg/100 ml)		< 0,6		
> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito (%)		20-29,9		< 20
> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos (x10 ⁹ /L)		1-2,9		< 1

* Si la fracción inspirada de oxígeno (FI_{O_2}) es $> 0,5$, se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial (A-aDO₂).

Si la fracción inspirada de oxígeno es $< 0,5$, se asignarán puntos a la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂).

** La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.

Tabla 2. APACHE II (Knaus y col., 1985).

A las anteriores variables fisiológicas se añade el examen neurológico Glasgow Coma Scale, donde se valorará la apertura de ojos (4 puntos), mejora de la respuesta verbal (5 puntos) y mejor respuesta motora (6 puntos): al GCS del paciente se restará de 15, y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos.

- Edad:

≤ 44 = 0

45-54 = 2

55-64 = 3

65-74 = 5

≥ 75 = 6

- Estado de salud crónico: Si el paciente, antes del ingreso en el hospital, tiene historia de insuficiencia severa de órganos (hígado, cardiovascular, renal, o de compromiso inmunitario):

- En pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de cirugía urgente: 5 puntos.

- En postoperatorio de cirugía electiva: 2 puntos.

- La valoración se realizará en las primeras 24 horas tras el ingreso, escogiendo el valor más desfavorable en ese periodo (Knaus y col., 1985).

Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation III (APACHE III), modelo que mide la severidad de la enfermedad, la probabilidad de supervivencia y la estancia en la UCI, basada en 17 variables fisiológicas (Tabla 3), en la edad y hasta 7 condiciones patológicas medidas el primer día (Domínguez y col., 2008).

El sistema de puntuación consiste en la suma de un componente de enfermedad aguda, denominado APS III o APACHE III (que puntúa alteraciones neurológicas, ácido-base, y de signos vitales y pruebas de laboratorio), y de un componente de enfermedad crónica que incluye edad y estado de salud previo (Knaus y col., 1991).

Puntos		8	5	0		1	5	7	13	17	
Rango		< 39	40-49	50-99		Pulso latidos/min	100-109	110-119	120-139	140-154	> 155
	23 < 39	15 40-59	7 60-69	6 70-79	0 80-99	TA media mm Hg	4 100-119	7 120-129	9 130-139	10 > 140	
	20 < 32,9	16 33-33,4	13 33,5-33,9	8 34-34,9	2 35-35,9	0 36-39,9	Temperatura °C	4 > 40			
En pacientes en ventilación mecánica no se dan puntos por el rango de frecuencia 6-12 rpm		17 < 5	8 6-11	7 12-13	0 14-24	Respiraciones/ minuto	6 25-34	9 35-39	11 40-49	18 > 50	
		15 < 49	5 50-69	2 70-79	0 > 80	PaO ₂ mm Hg				Usar A-aDO ₂ solamente en pacientes intubados con con FIO ₂ > 0,5; en estos pacientes no considerar además los puntos correspondientes a la PaO ₂	
					0 < 100	A-aDO ₂ mm HG	7 100-249	9 250-349	11 350-499	14 > 500	
					3 < 40,9	0 41-49	Hematocrito %	3 > 50			
		19 < 1,0	5 1,0-2,9	0 3,0-19,9		Leucocitos x 10 ⁹ /L	1 20-24,9	5 > 25			
					3 < 0,4	0 0,5-1,4	Creatinina** mg/dl	4 1,5-1,94	7 > 1,95	**sin FRA	El fracaso renal agudo (FRA) se define como creatinina > 1,5 mg/día y diuresis < 410 cc/día sin diálisis crónica
					0 0-1,4	Creatinina*** mg/dl	10 > 1,5	***con FRA			

	15 < 399	8 400-599	7 600-899	5 900-1499	4 1500-1999	0 2000-3999	Diuresis ml/24 horas	1 > 4000			
					0 < 16,9	BUN mg/dl	2 17-19	7 20-39	11 40-79	12 > 80	
		3 < 119	2 120-134	0 135-154		Sodio mM/L	4 > 155				
		11 < 1,9	6 2,0-2,4	0 2,5-4,4		Albúmina g/dl	4 > 4,5				
					0 < 1,9	Bilirubina mg/dl	5 2,0-2,9	6 3,0-4,9	8 5,0-7,9	16 > 8,0	
**** Una glucemia < 39 mg/dl tiene menos puntuación que el rango 40-59		****B < 39	9 40-59	0 60-199		Glucosa mg/dl	3 200-349	5 > 350			

Tabla 3. APACHE III (Knaus y col, 1991)

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

El SRIS es un conjunto de manifestaciones clínicas y fisiológicas que resultan de la activación general del sistema inmune con independencia de la causa que lo origine sea infecciosa o no (quemaduras, trauma múltiple, pancreatitis, infección sistémica...). Se introduce en la conferencia de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y el American College of Chest Physicians (ACCP).

En esta conferencia (Bone y col., 1992) definieron la Sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección, la enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos alejados de la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica (Figura 4).

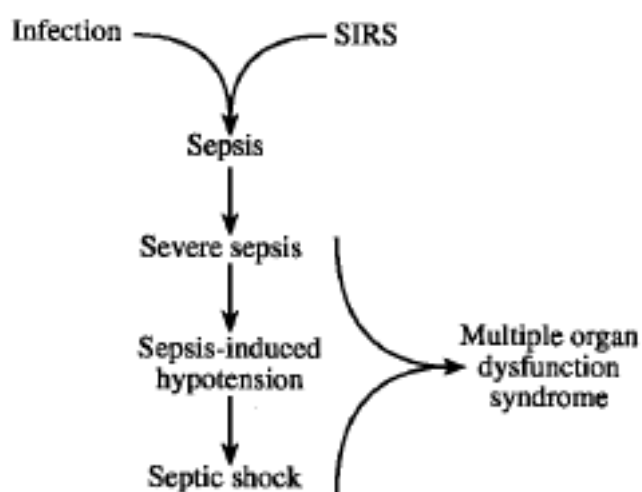


Figura 4. SIRS (Society of Critical Care Medicine, 1992).

La inflamación localizada es una respuesta de protección estrechamente controlada por el organismo en el lugar de la lesión. La pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperactivada condicionan una respuesta sistémica que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS. Una vez iniciada la respuesta inflamatoria se ponen en marcha mecanismos compensadores concertados y

la evolución: resolución, síndrome de disfunción multiorgánica o muerte, depende del balance entre el SRIS y estos mecanismos.

En el paciente crítico, la incidencia de SRIS es alta (68 %) y puede evolucionar hacia el SDMO/FMO. El SDMO (Síndrome de disfunción múltiple orgánica/fallo multiorgánico) es la consecuencia deletérea del SRIS y puede definirse como el fallo para mantener la homeostasis sin intervención.

Se describen tres fases en el desarrollo del SRIS (Bone, 1996):

En la Fase 1, como respuesta a la agresión, se liberan localmente citoquinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema retículoendotelial. En la Fase 2, se liberan pequeñas cantidades de citoquinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan macrófagos y plaquetas y se generan factores de crecimiento. Se inicia una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos.

Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis. Si la homeostasis no se restablece, aparece la Fase 3 o reacción sistémica masiva. Las citoquinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distantes (García De Lorenzo y col., 2000).

SRIS se diagnostica por la existencia de dos o más de las siguientes alteraciones:

- Temperatura > 38°C o < 36°C*
- Frec Cardiaca > 90 lpms*

- Frec Respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg
- Rec leucocitos >12000 mm³ o < 4000 mm³ o > 10% de cayados

SEPSIS

Se caracteriza por dos o más de los siguientes + infección:

- Temperatura > 38°C o < 36°C
 - Frec Cardiaca > 90 lpms
 - Frec Respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg
 - Rec leucocitos >12000 mm³ o < 4000 mm³ o >10 % de cayados
- +infección (presencia de microorganismos o invasión de tejidos estériles por dichos organismos).

Respecto a la sepsis se define en la actualidad como un proceso patológico en el cual se asocia el SRIS a la presencia de infección. La Sepsis a su vez se divide en: sepsis severa, sepsis con hipotensión y shock séptico. La sepsis severa constituye la existencia de sepsis asociada a disfunción orgánica o manifestaciones sistémicas de hipoperfusión, entre las que se incluye, acidosis láctica, oliguria entre otras. En la sepsis con hipotensión la presión arterial es inferior a 90 mmHg de forma transitoria. El shock séptico se define como sepsis con hipotensión persistente, a pesar de la administración de aminas presoras. En su evolución clínica SRIS puede asociarse a la infección y ocasionar sepsis, sepsis severa, shock séptico, disfunción orgánica terminal y muerte (Arias y col., 1999).

Estos criterios son suficientemente sensibles para identificar pacientes con SRIS y sepsis de intensidad moderada. Sin embargo para una detección precoz se recomienda el uso concomitante de un índice pronóstico de gravedad como es el APACHE (Arias y col., 1999).

Etapas del **SRIS** en función de la gravedad de la situación (Figura 5):

SRIS 1- liberación de mediadores pro-inflamatorios que crean una red de reacciones destinadas a limitar los daños y mejorar las lesiones presentes.

SRIS 2- mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios en la circulación sistémica, reclutan neutrófilos, linfocitos, plaquetas y los factores de coagulación.

SRIS 3- inflamación sistémica masiva, progreso de la disfunción endotelial aumentando la permeabilidad microvascular.

SRIS 4- compensación de respuesta antiinflamatoria tratando de suprimir la inflamación.

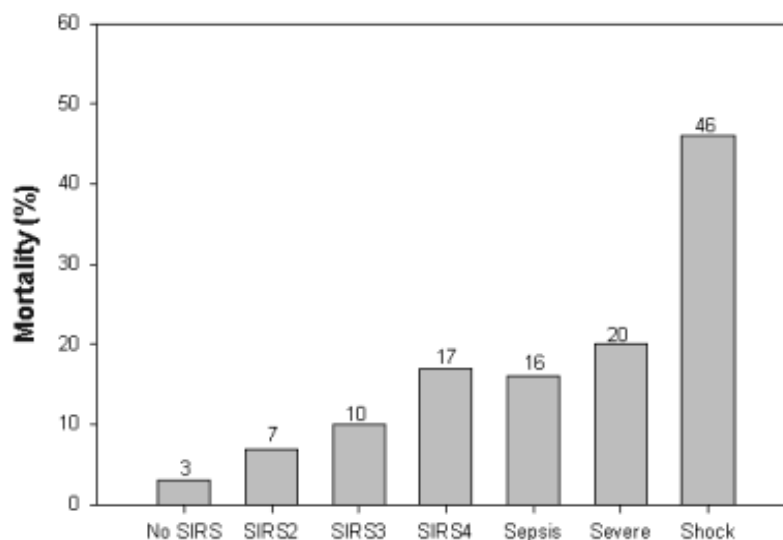


Figura 5. Fases del SIRS www.medscape.com

Sequential Organ Failure (SOFA)

Es un sistema de puntuación empleado para evaluar la gravedad de los pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, con el fin de comprender mejor la evolución de la enfermedad y permitir la evaluación del efecto de nuevos tratamientos en el resultado. La morbilidad es un importante punto final en los estudios relacionados con pacientes con fallo múltiple de órganos. La puntuación de este sistema (Tabla 4), se ha diseñado para informar de la morbilidad y cuantificar objetivamente el grado de disfunción o fracaso diario de cada uno de los órganos en pacientes críticos (Ceriani y col., 2003), ya que es un sistema que tiene en cuenta el número de órganos afectados.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score (Tabla 4)

Variables	0	1	2	3	4
<i>Respiratory</i>					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg	> 400	≤400	≤300	≤ 200†	≤100†
<i>Coagulation</i>					
Platelets x 10 ³ /μL ‡	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
<i>Liver</i>					
Bilirubin, mg/dL ‡	<1, 2	1, 2-1, 9	2, 0-5, 9	6, 0-11, 9	>12, 0
<i>Cardiovascular</i>					
Hypotension	no hypotension	mean arterial pressure < 70 mmHg	Dop ≤ or dob (any dose) §	Dop>5, epi≤0.1 or norepi ≤0.1§	Dop> 15, epi >0.1 or norepi >0.1§
<i>Central nervous system</i>					
Glasgow Coma Score Scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<i>Renal</i>					
Creatinine, mg/ dL or urine output, ml/d *	< 1, 2	1, 2-1, 9	2, 0-3, 4	3, 5-4, 9 or < 500	> 5, 0 or < 200

Norepi indicates norepinephrine; Dob, dobutamine; Dop, dopamine; Epi, epinephrine; and FIO₂, fraction of inspired oxygen, †Values are with respiratory support, ‡To convert bilirubin from mg/dL to μmol/L, multiply by 17.1, §Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in μg/kg per minute), *to convert creatinine from mg/dL to μmol/L, multiply by 88.4.

En la Figura 6, se observa la evolución de los órganos afectados según criterios de SOFA en función de los días transcurridos.

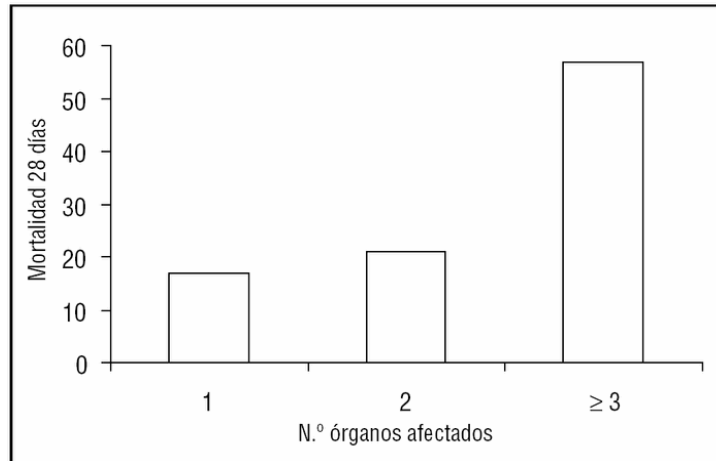


Figura 6. Evolución de órganos afectados en función de los días (O 'Roca y col., 2006).

2.1.- Valoración del estado nutricional

2.1.1.- Evaluación del estado nutricional en personas sanas

Se suele realizar a través de encuestas, registro de alimentos: (por pesada de alimentos, estimación de alimentos ingeridos), determinación de ingesta de nutrientes en el pasado: (recuerdo de 24 horas, frecuencia de consumo de alimentos, historia dietética, cuestionarios de evaluación rápida), determinación de la disponibilidad de alimentos.

La evaluación necesita conocer la **ingesta de nutrientes**, conocer los alimentos ingeridos en el pasado sobre todo en estudios de epidemiología nutricional para establecer relación entre consumo de un alimento y algún aspecto positivo o negativo de la salud del individuo, pero para conocer la ingesta de nutrientes a través de alimentos consumidos lo mejor sería el análisis químico de los alimentos, no obstante su coste limita su uso y lo normal es utilizar los nutrientes a través de tablas de composición de alimentos (Mataix y col., 2002).

Al ya conocer la ingesta de nutrientes, se adecuan a las demandas del individuo por comparación con la ingesta recomendadas de nutrientes, lo que se asemeje esta ingesta, da información del estado nutricional, para una mayor precisión será necesaria especialmente la evaluación bioquímica.

Situación de déficit nutricional, la deficiencia nutricional es habitual en los pacientes con obesidad, síndrome de disfunción multiorgánica, infección no complicada e hipermetabolismo, y puede dar lugar al deterioro de la masa magra, inmunodepresión, curación deficiente de las heridas y aumento del riesgo de infecciones nosocomiales. El déficit acumulado del aporte calórico puede estar relacionado con mayor mortalidad y morbilidad (Mataix y col., 2002). En la (Figura 7) vemos la evolución del déficit nutricional:

Situación de depleción de depósitos tisulares o celulares hasta límites del agotamiento

Situación en la que aún no existen niveles disminuidos de nutrientes como para que se vea afectado el metabolismo y funcionalidad celular, los métodos a utilizar son: la determinación de niveles de reserva, (en tejidos de depósito: hígado, tejido adiposo...), a nivel celular, determinación de niveles circulantes, (en sangre) del nutriente (en leucocitos, hematíes, indican en general una posible deficiencia, ya que disminuyen cuando hay una ingesta reducida y demanda celular existente que impide que el nivel aumente), determinación de niveles de excreción urinaria, (la deficiencia nutricional conduce a una disminución del nivel de un nutriente ó algún metabolito en orina, ya que existen menores niveles circulantes en sangre y puede también aumentar la reabsorción tubular renal del nutriente en cuestión).

Es el caso de parámetros como: hemoglobina, hematocrito, hierro sérico o la ferritina, ácido fólico en suero o en eritrocitos, albúmina, transferrina sérica, vitamina C, vitamina A, D y sus metabolitos en suero. Las determinaciones de oligoelementos se encuentran en pleno desarrollo y las determinaciones de otras vitaminas como biomarcadores del estado nutricional del individuo, (sano o enfermo), mediante métodos más complicados como el método enzimático mediante el cual se analiza el piridoxal 5'fosfato, hace casi inviable la puesta en práctica de su empleo dentro de los protocolos de actuación rutinarios en la valoración del estatus nutricional.

Situación de niveles corporales de nutrientes por debajo de los requerimientos

En este caso la consecuencia de la deficiencia nutricional es una menor eficacia de la correspondiente ruta metabólica que puede traducirse en que la vía no funcione en su totalidad, o no funciona el tiempo adecuado, se ponen en funcionamiento vías alternativas, situaciones dentro del concepto de: “lesiones bioquímicas”. Se utilizan los siguientes métodos:

Es el caso de la determinación de niveles de reserva, (aparece una disminución más acusada de depósitos o niveles celulares del nutriente), la determinación de niveles de metabolitos, (aumentan los niveles de metabolitos previos al lugar dónde el nutriente ejerce su función metabólica y/o se incrementen algunos metabolitos de rutas alternativas a partir de aquellos previos a la etapa afectada), como es el caso de la formación de ácido xanturénico que se forma al administrar triptófano, este pasa a ácido nicotínico a través de varias etapas enzimáticas, una de las cuales depende de fosfato de piridoxal (vitamina B₆), la deficiencia de vitamina B₆ genera una vía metabólica previa a esta etapa que conduce a ácido xanturénico que aumenta al dar triptófano vía oral, la determinación de actividades enzimáticas, nutrientes como vitaminas actúan como coenzimas, pudiendo diversas enzimas tener la misma vitamina como coenzima, lo que nos permite elegir método de evaluación vitamínico a la enzima más adecuada; la deficiencia del nutriente afecta especialmente a la actividad enzimática en el sentido de la disminución, por lo que la medición de actividad enzimática es muy útil en la valoración de algunas deficiencias nutricionales; es el caso de la determinación de transaminasas eritrocitarias en la evaluación de la deficiencia de piridoxina.

La determinación de niveles sanguíneos de componentes con significación fisiológica, (se basa en la estimación de sustancias con funciones fisiológicas concretas y cuya síntesis depende directamente con un adecuado aporte de nutrientes, es el caso de la determinación de la concentración de hemoglobina respecto estatus del hierro), la determinación de lesiones celulares, relacionadas directamente con una deficiencia nutricional (es el caso del estudio de formas eritrocitarias anormales de médula ósea

en las deficiencias de hierro, vitamina B₁₂ y folatos), parte de estos métodos indican función alterada y complementan a los anteriores métodos suplementarios, que detectan ingestas reducidas o depleción celular de un nutriente concreto (Mataix y col., 2002).

Situación de déficit nutricional

Estadio 1 → ingesta adecuada de nutrientes → aporte celular de nutrientes adecuado → Salud óptima



Estadio 2 → menor ingesta de nutrientes → reservas celulares de nutrientes reducidas → Salud óptima



Estadio 3 → ingesta reducida de mayor grado → cambios metabólicos y daños tisulares subclínicos (no signos clínicos) → Salud complicada



Estadio 4 → sigue la deficiencia → lesiones bioquímicas graves (reversibles) → Enfermedad acompañada de signos clínicos



Estadio 5 → deficiencia severa → lesiones bioquímicas irreversibles → Muerte

Figura 7. Evolución del déficit nutricional (Mataix y col., 2002).

La **antropometría** es una técnica ampliamente utilizada en evaluación nutricional, para la vigilancia del crecimiento y desarrollo, determinación de composición corporal (masa magra y masa grasa). La medición de diferentes parámetros antropométricos, la construcción de indicadores derivados de estos parámetros permite conocer las reservas proteicas y calóricas, además de orientar sobre las consecuencias de los desequilibrios de estas reservas (excesos o déficit), trastornos en el crecimiento, evolución de enfermedades....

Las principales medidas antropométricas: peso (indicador global de la masa corporal), **talla** (parámetro fundamental para enjuiciar el crecimiento en longitud), pero es menos sensible que el **peso** a las deficiencias nutricionales, por lo que sólo se afecta en las carencias prolongadas, sobre todo si se inicia en los primeros años de

vida, como sucede en los países en vías de desarrollo, **pliegues cutáneos, circunferencias y diámetros corporales**.

A continuación vemos los parámetros antropométricos utilizados en la valoración nutricional:

- *Evaluación del estado nutricional general*
 - El porcentaje de peso perdido= $(\text{peso habitual}-\text{peso actual}) \times 100/\text{peso habitual}$.
 - El porcentaje del peso corporal respecto al ideal= $(\text{peso actual} \times 100)/\text{peso ideal}$.
 - El índice de masa corporal= $\text{peso (kg)}/\text{estatura (m)}^2$.
 - La circunferencia de la zona media del brazo (CMB) (mm).
- *Evaluación de los depósitos de grasa*
 - El pliegue cutáneo tricipital (PCT) (mm).
 - El pliegue cutáneo bicipital (PCB) (mm).
 - La evaluación de la masa magra corporal (proteína muscular o somática).
 - El índice creatinina-estatura= $\frac{\text{Excreción creatinina en orina de 24 horas (mg/24 h)}}{\text{Valor ideal para edad y estatura}}$
 - La circunferencia muscular de la zona media del brazo= $\text{CMB (mm)}-(3,14 \times \text{PCT (mm)})$.
 - La fuerza del cierre del puño (evaluación muscular funcional mediante dinamómetro).

La **valoración bioquímica** del estado nutricional pretende conocer a nivel plasmático o celular las concentraciones o cantidades de los nutrientes y la situación de las funciones metabólicas en las que están implicados, la evaluación puede ser distinta según estado nutricional del individuo (Tabla 5).

Evaluación analítica del estado nutricional

- Hemograma y coagulación
 - Electrolitos séricos (Na, K, Cl, HCO³⁻)
 - Fósforo y calcio séricos
 - Magnesio sérico
 - Hierro sérico, ferritina y capacidad fijadora del hierro
 - Proteínas séricas totales, albúmina, prealbumina, transferrina y proteína transportadora del retinol
 - Urea y creatinina séricas
 - Triglicéridos y colesterol plasmáticos
 - Niveles séricos de vitamina B₁₂
 - Niveles de folato sérico y eritrocitario
-

Tabla 5. Evaluación analítica del estado nutricional (Barroso y col., 2005).

El mantenimiento del estado nutricional es necesario durante la salud y fundamental en los estados patológicos, lograr que el paciente reciba los elementos nutritivos necesarios durante la enfermedad no siempre es fácil y requiere, como mínimo, efectuar algunos cambios cualitativos y/o cuantitativos respecto de la alimentación habitual. Este tipo de alimentación es lo que configura la dietética clínica. En otras ocasiones no es posible utilizar alimentos convencionales para nutrir al enfermo, y debe recurrirse a preparados especiales, de gran complejidad, o a vías de administración diferentes, tales como la sonda de alimentación o la vía intravenosa (Barroso y col., 2005).

2.1.2.- Evaluación del estado nutricional en el paciente crítico

La evaluación del estado nutricional en estos pacientes es compleja, dada la gran cantidad de factores de confusión que pueden concurrir.

Dicha valoración nutricional en el paciente crítico, tiene como objetivos evaluar de forma específica el riesgo de mortalidad y morbilidad de la malnutrición, el identificar y separar de forma individualizada las causas y consecuencias de la malnutrición y analizar el grupo de enfermos con mayor posibilidad de beneficiarse del soporte nutricional. La malnutrición puede ser preexistente, manifestarse al ingreso en la unidad de cuidados intensivos o desarrollarse de forma evolutiva favorecida por el estado hipermetabólico e hipercatabólico característico del enfermo crítico. La prevalencia de malnutrición oscila entre el 30-60 % de los enfermos hospitalizados, siendo más elevada en el paciente grave, debido a la alteración de los diferentes sustratos y al déficit de nutrientes (Montejo-González y col., 2006).

La valoración nutricional en el paciente crítico supone la realización de diferentes etapas entre las que se encuentran:

- *Historia clínica: incluye todos aquellos problemas médicos o quirúrgicos que afecten a los requerimientos nutricionales así como los distintos tratamientos farmacológicos recibidos por el paciente.*
- *Historia dietética: en la que se recogen las costumbres alimentarias (número de comidas, horario, ingesta de líquidos, restricciones alimentarias, intolerancias...), los síntomas digestivos (disfagia, vómitos, diarrea, dolor abdominal...).*
- *Anamnesis y exploración: constituye un buen indicador del estado nutricional, incluye el peso del paciente, la existencia de un ayuno prolongado, o causas que impidan una dieta normal, edemas, deshidratación, déficits vitamínicos (alteraciones visuales...), signos de desnutrición como edemas, caquexia, deshidratación.....*
- *Exploración física: en ella se observaron signos como la pérdida de grasa subcutánea, la disminución de la masa muscular, la aparición de edemas.....*

En la antropometría el peso y la talla deben figurar siempre en la historia clínica ya que son indispensables para calcular el peso recomendado en el paciente

para valorar la grasa subcutánea y la musculatura esquelética, generalmente se miden los pliegues cutáneos (tricipital, subescapular y suprailíaco), y el área muscular del brazo.

Estos índices son útiles para el seguimiento y evolución de los pacientes crónicos, pero tienen escaso valor en el paciente crítico, por ejemplo en el caso del peso, existe variabilidad en el resultado del mismo debido al intenso catabolismo proteico y graso, así como al acumulo de agua (formación de edemas) y a los cambios en el volumen sanguíneo (Arias, 2006).

En la valoración del estado nutricional del paciente crítico, se ha de tener en cuenta, además de la situación antropométrica, el aporte de energía y nutrientes, y evaluar los niveles bioquímicos de parámetros clínico-nutricionales.

Valoración energética

Las necesidades de energía se pueden estimar con medidas directas o mediante ecuaciones predictivas.

Existen actualmente más de 200 fórmulas para estimar el gasto energético, sin que ninguna de ellas haya demostrado una buena correlación con las mediciones realizadas mediante calorimetría indirecta, ello se debe a la gran variabilidad de la situación clínica (fiebre, hipotensión, aumento del trabajo respiratorio, etc.). La cantidad recomendada es proporcional a las necesidades energéticas empíricas.

La ESPEN recomienda:

- *Durante la fase aguda de la enfermedad: no exceder de 20-25 kcal/kg/día.*
- *Durante la fase de recuperación anabólica, el objetivo debe ser 25-30 kcal/kg/día.*

- *Pacientes con desnutrición severa deben recibir nutrición enteral más de 30 kcal/kg/día. Si no se alcanza ésta meta, se debe valorar la suplementación con nutrición parenteral.*

Otra forma de estimar las necesidades energéticas a través de las pérdidas de nitrógeno y el cálculo de las calorías no proteicas.

Para determinar la gravedad y el desarrollo más o menos precoz de desnutrición, se valora el grado de hipermetabolismo (nivel de estrés) y el estado nutricional previo (Tabla 6).

Grado de estrés	0	1	2	3
Situación clínica	Ayuno	Cirugía mayor	Politraumatizado	Sepsis
Nitrógeno ureico (g/día)	< 5	5-10	10-15	15-20
Glucemia (mg/día)	100 ± 20	150 ± 25	200 ± 25	250 ± 50
Resistencia a la insulina	No	No	No/Si	Si
Índice de consumo de O₂ (mL/mn.m²)	90 ± 10	130 ± 10	140 ± 10	160 ± 10

Tabla 6. Nivel de estrés en el paciente crítico. Nutrition Support Core Curriculum: A Case Based-Approach-The Adult Patient, 2009

La clasificación del grado de estrés metabólico:

En base al grado de agresión podemos calcular el aporte de calorías proteicas y de calorías no proteicas (Tabla 7).

<i>Grado de estrés</i>	<i>AA (g)/kg/día</i>	<i>Relación kcal np/gN₂</i>	<i>N₂/kg/día</i>
0	1-1,2	150:1	0,16-0,19
1	1,3-1,5	130:1	0,21-0,24
2	1,6-1,8	110:1	0,25-0,28
3	> 1,9	80-100:1	0,3

Tabla 7. El aporte de calorías proteicas y de calorías no proteicas en función al grado de estrés.
Nutrition Support Core Curriculum: A Case Based-Approach-The Adult Patient, 2009

- 1 gramo de proteína es 0,16 de nitrógeno
- Las pérdidas de nitrógeno pueden ser medidas o estimadas por la ecuación de Lee and Harvey.

$$\text{Pérdida de N}_2 \text{ (g/24h)} = \frac{\text{diuresis diaria (L)} \times \text{urea urinaria 24h.} \times 1,2}{2,14}$$

Valoración del estado proteico

Las proteínas deben constituir entre el 15-20 % del aporte calórico total. Las recomendaciones estándares son de 0,8 g/kg/d, lo cual resulta insuficiente en situaciones de estrés metabólico y enfermedad, en las que se incrementa las necesidades de aporte proteico hasta 1,3-1,5 g/kg/d (Tabla 8).

Proteínas séricas empleadas en la evaluación del estado nutricional

	<i>Albumina</i>	<i>Transferrina</i>	<i>Prealbumina</i>	<i>Prot. transportadora del retinol</i>
<i>Vida media (días)</i>	14-20	8-9	2-3	0,5
<i>Normalidad</i>	35-50g/L	2-3,2g/L	0,2-0,5g/L	0,037 ± 0,007g/L

Tabla 8. Valoración del estado nutricional (Barroso y col., 2005).

En la modulación nutricional en respuesta al estrés metabólico en el paciente crítico influye la nutrición apropiada de macro y micronutrientes y un meticuloso control de la glucemia. En la UCI los tradicionales marcadores proteicos utilizados en la evaluación nutricional como albúmina, prealbumina, transferrina y proteína de unión al retinol son un reflejo de la respuesta en fase aguda, en la cual hay un incremento en la permeabilidad vascular, reordenación en la prioridad de síntesis hepática de proteínas, por lo que no representan el verdadero estatus nutricional del enfermo crítico.

La medición de la pérdida o recuperación de la proteína visceral es muy importante, especialmente a nivel hospitalario. Se valorará el estado proteico visceral con la medida de distintas proteínas plasmáticas de origen hepático relacionado con el estado nutricional son utilizadas como parámetros de evaluación ya que sufren una marcada disminución en los estados hipermetabólicos. Su tendencia y comportamiento dependen de su vida media, es el caso de:

- *Proteína ligada al retinol, sus niveles aumentan con la ingesta de vitamina A, disminuyen con la enfermedad hepática, infección y el estrés severo, carece de valor en la insuficiencia renal ya que sus valores aumentan. Es un buen marcador evolutivo en pacientes graves. La vida media de la proteína ligada al retinol es muy corta (10 horas), por lo que se ha eliminado como marcador en la valoración del estatus nutricional del paciente crítico.*
- *Prealbumina, sus niveles disminuyen en el plasma en pacientes con alteraciones renales, situaciones de estrés, intervenciones quirúrgicas, SRIS. Su incremento se ve relacionado con la existencia de un balance nitrogenado positivo. Su concentración se ve afectada por los factores que alteran la función tiroidea (pues transporta, las hormonas que allí se producen). La prealbumina, tiene una vida media corta (2 días), por lo que es un buen indicador de recuperación a corto plazo.*
- *Transferrina, es un parámetro nutricional de baja sensibilidad y especificidad si se analiza de forma aislada sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en la*

anemia ferropénica y disminuidos en la enfermedad hepática, en la sepsis, síndrome de mala absorción, SRIS. En el paciente crítico carece de valor como parámetro nutricional por el déficit crónico de hierro y la incidencia de transfusiones sanguíneas.

- *Albúmina, es un parámetro nutricional que se realiza de forma rutinaria en el laboratorio del hospital, por lo que es ampliamente utilizado para la valoración nutricional, pero tiene sus limitaciones como marcador de desnutrición aguda debido a: su elevada vida media (20 días), a su capacidad de difusión al espacio extracelular, a la variabilidad que presenta en relación con los cambios de volumen plasmático y a su uso como restaurador de la volemia, ya que aporta a la sangre la presión oncótica necesaria para evitar la fuga de líquido hacia el espacio extravascular.*

Si tenemos una cifra reducida de albúmina implica por sí sola estado de desnutrición crónico, ya que constituye más del 50 % de las proteínas plasmáticas, pero debido a su pequeño tamaño, es capaz de difundir a través de los vasos sanguíneos, y pasar al espacio extravascular en situaciones de shock, por lo que sus cifras pueden estar disminuidas, y no ser la causa una reducción de su formación.

En pacientes críticos la síntesis se ve disminuida porque el hígado aumenta la producción de proteínas de fase aguda (un grupo de proteínas de síntesis hepática, cuya producción aumenta con la agresión, poseen una escasa especificidad como parámetro nutricional y pronóstico, pero su determinación es útil como parámetro de seguimiento y como índice en la intensidad de la respuesta metabólica, se elevan por estímulo de las citoquinas), por tanto, en el paciente grave, la hipoalbuminemia es una consecuencia de la enfermedad, por lo que es uso intravenoso de la misma en pacientes sometidos a nutrición artificial no está justificado con propósitos nutricionales...

El valor de albúmina plasmática es más un parámetro pronóstico que de estrés nutricional cifras menores de 2, 2 g/dL se asocian a una mayor probabilidad (hasta de un 75 %) de anergia, sepsis y muerte.

- Somatomedina, se trata de un péptido regulado por la hormona del crecimiento, que posee efecto anabólico y participa en la síntesis de tejido adiposo, cartílago, músculo, y que tiene por tanto papel restaurador. Las cifras plasmáticas disminuyen en los estados de desnutrición y se elevan con la recuperación nutricional. Es un excelente indicador pronóstico precoz, aunque de poca utilización en la UCI.

En el estado crítico, el hipermetabolismo se asocia a un aumento del recambio proteico, a un aumento del catabolismo proteico y a un balance negativo de nitrógeno, cuanto mayor es la tasa metabólica y el recambio proteico, mayores deben ser las ingestas proteica y calórica. Los requerimientos proteicos se multiplican en el paciente crítico hasta llegar al 15-20 % de las calorías totales, 1,5 g/kg/d. En los pacientes críticos, la restauración del balance nitrogenado puede no ser un objetivo realista. Las proteínas exógenas mejoraran la retención de nitrógeno mediante un aumento en la síntesis, pero sin efecto alguno sobre la tasa de catabolismo proteico. La demanda de nutrientes difiere de manera radical con respecto al individuo sano como consecuencia de alteraciones profundas en el metabolismo por ello la investigación reciente se centra en los llamados Nutracéuticos, nutrientes específicos que “alteran” el comportamiento metabólico en estados patológicos o se convierten en “condicionalmente esenciales” en situaciones particulares (Lorraine y col., 2009).

El objetivo principal de la terapia nutricional en el paciente crítico es preservar la masa magra corporal y potenciar las funciones metabólicas. Sin embargo la pérdida de masa magra ocurre inevitablemente como consecuencia del aumento de la tasa de proteólisis, la movilización de aminoácidos desde los tejidos periféricos hacia el hígado para entrar en la gluconeogénesis y la producción de proteínas en fase aguda (estimulan la defensa inmunológica, promueven la curación de las heridas ya la recuperación del equilibrio acido-base en la función renal). La inmovilización prolongada y en algunos casos la inanición asociada al estado crítico, también contribuyen a la disminución de la masa magra. Las tasas de recambio, síntesis, desdoblamiento y oxidación de las proteínas aumentan cuando se produce sepsis,

grandes heridas y durante el estado crítico. Todo esto está ligado a la liberación de distintas citoquinas.

La ingesta proteica de 1,1 g/kg/d en los pacientes sépticos disminuye la tasa catabólica proteica y disminuye aún más con ingestas de 1,6 g/kg/d, superior a esta ingesta el catabolismo proteico vuelve a aumentar, pero en los pacientes quemados más graves se pueden necesitar hasta 2 g/kg/d. No se han realizado estudios clínicos con pacientes críticos con peso inferior al normal, pero se sabe que, conforme disminuye de peso, los compartimentos proteicos centrales metabólicamente más activos asumen una proporción mayor de masa magra. En la inanición aumenta el cociente entre el gasto energético en reposo y el peso corporal, por lo que puede que también aumentan los requerimientos proteicos (Lorraine y col., 2009).

Algunos aminoácidos ejercen una acción farmacológica durante el estado crítico si se administran en dosis superiores al normal por vía oral o por apoyo nutricional estándar.

Los requerimientos de ciertos aminoácidos cambian en el paciente crítico como consecuencia de las alteraciones en la demanda metabólica. La glutamina (aminoácido más abundante del organismo), un ejemplo de aminoácido esencial para el paciente crítico. Su función como fuente de energía es vital para las células en rápida división, como los fibroblastos, células del sistema retículo endotelial, las tumorales y el epitelio digestivo. En situaciones como los traumatismos, sepsis..., los requerimientos de glutamina del organismo exceden de la capacidad de síntesis, lo que se asocia con atrofia de la mucosa, inmunodepresión y disminución de la síntesis proteica (Alpers, 2006).

Desde un punto de vista **cualitativo**, se pueden diferenciar diferentes estados nutricionales:

- *Normal*: Sin alteración de ningún compartimento corporal (graso o proteico) y con los valores de los distintos parámetros antropométricos por encima del 90 %.

- *Malnutrición calórico-proteica (MCP-Marasmo): Afectación del compartimento graso (pliegues cutáneos y peso corporal) y/o proteico-muscular.*
- *Desnutrición proteica (Kwashiorkor): Afectación únicamente del compartimento proteico visceral (albúmina, prealbúmina y transferrina fundamentalmente).*
- *Desnutrición mixta: Síntomas de Marasmo y Kwashiorkor simultáneamente. Es la más frecuente en clínica.*

*Desde un punto de vista **cuantitativo** la clasificación sería:*

- *Normal: peso/peso ideal (P/PI) superior 90 % del normal o albúmina sérica mayor 3,5 g/dL.*
- *Desnutrición leve: P/PI = 80-90 % del normal o albúmina sérica 3-3,5 g/dL.*
- *Desnutrición moderada: P/PI = 60-79 % del normal o albúmina sérica 2,5-2,9 g/dL.*
- *Desnutrición grave: P/PI inferior a 60 % del normal o albúmina sérica por debajo de 2,5 g/dL (Mataix y col., 2002).*

Valoración del estado glucídico

Los hidratos de carbono deben suponer un 50-70 % de las calorías no proteicas en el metabolismo. Una perfusión de glucosa a 4 mg/kg/min. suprime la neogluconeogénesis al 50 % y además suprime el catabolismo proteico en 10-15 %. Se recomienda administrar un mínimo de 150 g/día para evitar neoglucoogénesis y un máximo de 5 g/kg/día para evitar complicaciones como hiperglucemias o disfunción hepática, etc.

El aporte de glucosa debe ajustarse para intentar que los niveles de glucemia sean inferiores a 140 mg/dL, recurriendo a la administración de la cantidad necesaria de insulina (van den Berghe y col., 2001).

Recientemente, se observó como niveles de glucosa en sangre superiores a 140 mg/dL, reducían el riesgo de mortalidad en los pacientes críticos. Es el caso de un gran ensayo internacional aleatorizado, (The NICE-SUGAR Study Investigators., 2009), en el cual se encontró un mayor descenso de la mortalidad entre los adultos en la UCI, con niveles de glucosa en sangre inferior ó igual a 180 mg/dL, que con niveles de 81-108 mg/dL.

La concentración plasmática de glucosa en individuos sanos se mantiene entre los 80-120 mg/dL. La hiperglucemia de estrés es un término médico que se refiere al aumento de la concentración plasmática de glucosa asociado a una enfermedad y que se define como una glucemia superior a 200 mg/dL. Este estado puede agravarse si se administra soporte nutricional, en especial, si es vía parenteral. Esta hiperglucemia de estrés, hace que en numerosas ocasiones no se cubran los requerimientos de energía, a pesar del aporte de insulina. La hiperglucemia varía de leve a grave y desaparece cuando termina la situación de estrés.

En las distintas fases de enfermedad y trauma, aumenta la producción de hormonas de estrés, como la adrenalina y el cortisol, además de elevarse los niveles de hormona de crecimiento y glucagon, estas hormonas estimulan mecanismos opuestos a los promovidos por la acción de la insulina, lo cual da lugar a un aumento de la producción de glucosa en el hígado y a una disminución del consumo a nivel periférico.

En esta situación también se induce la proteólisis en el músculo y la lipooxidación, lo cual se considera como una adaptación metabólica para satisfacer el aumento en la demanda metabólica del organismo. Estudios como el siguiente (Montori y col., 2002), han demostrado que la hiperglucemia de estrés es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, se ha demostrado que pacientes con glucemias mayores

a \geq 220 mg/dL presentan una probabilidad de infección 2,7 veces mayor que pacientes con glucemias inferiores.

Valoración del estado lipídico

Los lípidos deben aportar el 40 % de las calorías no proteicas (10-20 % monoinsaturadas, 7-10 % saturadas, 8-10 % poliinsaturadas). Se recomienda administrar entre 1-1,5 g/kg/día y un máximo de 2 g/kg/día. Los lípidos intravenosos deben administrarse en infusiones de corta duración, con el fin de evitar complicaciones pulmonares. El aporte de lípidos debe suspenderse si los niveles plasmáticos de triglicéridos son superiores a 400 mg/dL.

Dado que en el hombre no existe la desaturasa hepática (que produce las series de ácidos grasos ω 6 y ω 3, tanto el ácido linolénico como el linoleico son ácidos grasos esenciales. El aporte de lípidos es, por tanto, imprescindible para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales (debe aportarse al menos un 2 % de las calorías en forma de ácido linoleico y un 0,5 % como ácido linolénico), y para mantener la estructura de las membranas celulares, la función de estas en la modulación de las señales intracelulares y para la síntesis de prostanoïdes como tromboxanos y prostaglandinas. Los ácidos grasos esenciales deben suministrarse a partir de la segunda semana de ayuno, tiempo en el cual se empieza a presentar deficiencia.

Los lípidos son un importante sustrato para pacientes con trauma grave porque facilitan la utilización de proteínas, reduce el riesgo de sobrecarga de hidratos de carbono, ayudan a limitar el volumen de los líquidos totales y aportan ácidos grasos esenciales. Se pueden dar lípidos diariamente sin efectos adversos, los pacientes críticos metabolizan eficientemente los lípidos exógenos (González y col., 2003).

En las emulsiones lipídicas convencionales la relación ω 6/ ω 3 (ácido linoleico/ácido α linolénico) es 7:1, lo que puede llevar a inmuno supresión y a inflamación (debido a las prostaglandinas E2 y tromboxanos A2), sin embargo la administración de ácidos grasos ω 3 pueden disminuir la producción de los anteriores

metabolitos y mejorar la respuesta inmune. Las diferentes recomendaciones indican una relación 4:1 a 2:1 en pacientes críticos (Astiasarán y col., 2003).

En el soporte nutricional se emplean actualmente triglicéridos de cadena larga de las series ω 3, ω 6 y ω 9, bien de manera individual o en combinación con triglicéridos de cadena media en una mezcla de 50:50 o como lípidos estructurados.

El proporcionar un sustrato con un contenido graso tan elevado es debido a que los lípidos son la fuente energética más eficaz, la oxidación de los lípidos produce menos CO₂ comparado con una carga equivalente de glucosa, además algunos ácidos grasos ω 3 pueden modificar las respuestas inmunológica e inflamatoria por lo que un sistema donde se administre de forma conjunta lípidos e hidratos de carbono, puede reducir los efectos adversos que se han detectado cuando se proporciona nutrición parenteral libre de grasa (relacionada con hiperglucemia, reducción de la tasa metabólica y disfunción hepática). En general, las grasas se oxidan correctamente en el paciente crítico.

Valoración del estado vitamínico

Las vitaminas son sustancias orgánicas esenciales, siendo necesario su aporte en la dieta es necesario para mantener las funciones fundamentales del organismo (crecimiento, metabolismo e integridad celular). Las vitaminas, como sucede con los macronutrientes, no se oxidan hasta dióxido de carbono y agua. En lugar de proporcionar energía, las vitaminas facilitan las reacciones químicas generadoras de energía (actuando como coenzimas).

Las vitaminas del complejo B pueden clasificarse dependiendo de su función general: liberadoras de energía (niacina, riboflavina, tiamina, biotina, ácido pantoténico) y hematopoyéticas (piridoxina, cianocobalamina y folato).

Vemos en la siguiente tabla (Tabla 9) las recomendaciones actuales de varias vitaminas.

Vitamina	Vía enteral	Vía parenteral
Tiamina	1,2 mg	3 mg
Riboflavina	1,3 mg	3,6 mg
Piridoxina	1,7 mg	4 mg
Ácido fólico	400 µg	400 µg
Cianocobalamina	2,4 µg	5 µg
Niacina	16 mg	40 mg
Ácido pantoténico	5 mg	15 mg
Ácido ascórbico (C)	90 mg	100 mg
Vitamina A	900 µg	1000 µg
Vitamina D	15 µg	5 µg
Vitamina E	15 µg	10 µg
Vitamina K	120 µg	1 mg

Tabla 9. Aportes de vitaminas y microelementos en nutrición parenteral y enteral (A.S.P.E.N, 2002).

Valoración del estado mineral

Los minerales son tan importantes como las vitaminas para el organismo. Se trata de sustancias o sales inorgánicas presentes en la naturaleza. Al igual que las vitaminas, los iones minerales se pueden unir a las enzimas y activar o regular una gran cantidad de reacciones químicas vitales para el organismo (regulación del balance hídrico, las contracciones musculares, la transmisión de impulsos nerviosos, la coagulación de la sangre, el mantenimiento de huesos y dientes, la formación de la sangre). Aunque sólo constituyen un 4 % del peso corporal, los minerales a diferencia de las vitaminas, al ser sustancias inorgánicas no pueden ser destruidas por el calor ni por otros procesos relacionados.

Se sabe que las necesidades de los micronutrientes, se incrementan durante el estrés y la sepsis, debido al aumento de las demandas metabólicas, aunque no hay datos objetivos sobre esta suplementación descritos en la bibliografía de forma completa. Si que presentan recientemente más interés las vitaminas y minerales antioxidantes dada la gran cantidad de radicales libres generados durante la enfermedad crítica.

Se debe tener en cuenta al valorar su déficit que, en muchos casos, los niveles séricos no siempre reflejan las verdaderas reservas del organismo debido al contenido intracelular o a cambios en el volumen extracelular.

Valoración del estado hídrico y electrolítico

Las necesidades son tremendamente variables, en función de la situación clínica del paciente.

*Se valorará el **agua**, que se calcula en función del peso corporal y el balance hídrico diario. En general, se recomiendan 30-35 ml/kg/día de agua entre los 18-65 años de edad y 25 ml/kg/día en sujetos mayores de 65 años. La hidratación por vía oral o por vía intravenosa va a estar condicionada por la tolerancia del paciente, por las pérdidas (diarreas, fístulas, sudoración) y por su situación hemodinámica. En pacientes muy desnutridos, o con insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal oligúrica, el aporte de agua deberá disminuirse (15-20 ml/kg/día máximo) ya que la producción de agua endógena resultante del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas puede ser clínicamente importante.*

*Al igual que se valorarán los **electrolitos**: los aportes de electrolitos van a depender de las pérdidas y de sus niveles en plasma:*

- Sodio: el nivel plasmático de referencia es de 140 mEq/L. Las pérdidas se repondrán lentamente de acuerdo con la siguiente fórmula: déficit de Na (mEq/L)= 0,6 x peso corporal (kg) x (Na deseado – Na actual).*
- Cloro: su nivel plasmático de referencia es: 100 mEq/L.*
- Potasio: el nivel plasmático de referencia es de: 3,5-5,5 mEq/L. En condiciones normales se considera que el aporte de 50-60 mEq/día es suficiente.*

2.1.2.1.- Características de la nutrición en el paciente crítico

La nutrición ha de ser siempre un proceso individual y dinámico, teniendo que adaptarse a las necesidades del paciente en cada momento, realizándose las modificaciones que sean necesarias (Arias, 2006).

Si tenemos en cuenta las características de los pacientes críticos, la indicación de recomendaciones nutricionales administradas en el soporte nutricional en estos pacientes es difícil, tanto por la indicación del propio soporte nutricional, como por el tipo de nutrientes que deben ser aplicados o la vía de administración del soporte nutricional.

En muchas ocasiones no está claramente establecido el momento de inicio del soporte nutricional ni las características del mismo, por lo que su aplicación está condicionada por la opinión de expertos, un aspecto a tener en cuenta es la evaluación de la respuesta metabólica en el estado crítico. El metabolismo del paciente crítico sufre una serie de alteraciones ya que es un proceso altamente complicado que implica el mantenimiento del equilibrio de numerosos sistemas de regulación. Este proceso transcurre durante las fases de estrés, catabólica y anabólica.

La inestabilidad hemodinámica, el hipermetabolismo, la aparición de hormonas contrarreguladoras y la resistencia a la insulina caracterizan la fase de estrés. Esta fase dura habitualmente 24 horas, pero tanto su duración como magnitud dependen de la gravedad del paciente, si se debe aportar o no nutrientes al paciente en esta fase está por resolver. Se ha demostrado (Dickerson, 2004), que un aporte de nutrientes hipocalórico, que supone alimentar al paciente por debajo de su gasto energético en reposo (GER) en un 50-75 %, ha dado resultados positivos en ciertos grupos de pacientes. Sin embargo un aporte excesivo de nutrientes puede inducir un incremento en la hiperglucemia, una insuficiencia respiratoria y una disfunción orgánica.

En esta estrategia nutricional se emplea también el término “Soporte metabólico” que es distinto al término “Apoyo nutricional”, y cuyo objetivo es el aporte

completo de los nutrientes necesarios. En el soporte metabólico se persigue proporcionar energía necesaria en las rutas metabólicas celulares, evitando que el exceso de sustratos provoque su desviación hacia rutas alternativas, lo cual podría dar lugar a una situación en la que la estructura y función de los órganos se viera comprometida.

La fase catabólica se produce después de las maniobras de resucitación y normalmente dura entre 7 y 10 días. Sus características principales son fiebre, hipercatabolismo, gluconeogénesis y aumento de las demandas de oxígeno. En esta fase el soporte nutricional ha de concentrarse en conseguir un control estricto de la glucosa y un soporte metabólico continuado, lo ideal es proporcionar al paciente sustratos ricos en nitrógeno (1,5-2 g de proteína/kg), evitando al mismo tiempo la sobrealimentación.

La fase anabólica o de convalecencia ocurre después de que la respuesta a la fase aguda se resuelva, lo cual puede durar varios meses. Se caracteriza por la recuperación de la masa magra y tejido adiposo. En el transcurso de esta fase, los objetivos terapéuticos no se centran tanto en el soporte metabólico como en el soporte nutricional. El aporte calórico durante la convalecencia puede aumentarse hasta el 100-130 % del GER para ayudar a la reparación y recuperación de los tejidos, además del reestablecimiento de los depósitos corporales (Mulen, 1997). Aunque siempre hay que huir de la sobrecarga calórica.

2.1.2.2.- La nutrición artificial en el paciente crítico

Este tipo de nutrición implica a pacientes de patologías diversas, con respuestas metabólicas a veces muy diferentes, por lo que no se pueden establecer unas recomendaciones globales para todos los enfermos que ingresen en la UCI, sea cual sea la causa.....la aparición de sustratos con clara acción fármaco-nutriente hace que, cada vez más, el soporte nutricional especializado esté dirigido también a la modulación metabólica y de las respuestas inflamatoria e inmunitaria de situaciones clínicas determinadas, una vez establecida la indicación de soporte nutricional (Ortiz y col., 2005).

El soporte nutricional está indicado bien cuando la nutrición oral sea inadecuada y no cubra los requerimientos energético-proteicos del paciente en algún momento, según el estado nutricional previo del paciente, según pronóstico y tratamiento de la enfermedad primaria y según la duración estimada del soporte nutricional. Se puede administrar en el seno del tubo digestivo, en cuyo caso se denomina nutrición enteral (NE), o bien infundirse en el torrente sanguíneo directamente, en cuyo caso se denomina nutrición parenteral (NP). No obstante, a la hora de elegir el soporte nutricional más adecuado, lo primero que se valora es la función intestinal. Si el intestino funciona adecuadamente se debe mantener la dieta oral sin/con complementos.

El soporte nutricional está indicado bien cuando la nutrición oral sea inadecuada y no cubra los requerimientos energético-proteicos del paciente en algún momento, según el estado nutricional previo del paciente, según pronóstico y tratamiento de la enfermedad primaria y según la duración estimada del soporte nutricional. Se puede administrar en el seno del tubo digestivo, en cuyo caso se denomina nutrición enteral (NE), o bien infundirse en el torrente sanguíneo directamente, en cuyo caso se denomina nutrición parenteral (NP). No obstante, a la hora de elegir el soporte nutricional más adecuado, lo primero que se valora es la función intestinal. Si el intestino funciona adecuadamente se debe mantener la dieta oral sin/con complementos.

Si el individuo no es capaz de ingerir el 50 % de los requerimientos nutricionales, se considera inicialmente la nutrición enteral, si el intestino no funciona, entonces se recurrirá a la nutrición parenteral. La sueroterapia está indicada en situaciones de ayuno no muy prolongadas, generalmente en periodos intermedios de valoración nutricional y tolerancia del paciente (Arias, 2006).

A continuación vemos la elección del soporte nutricional (Figura 8).

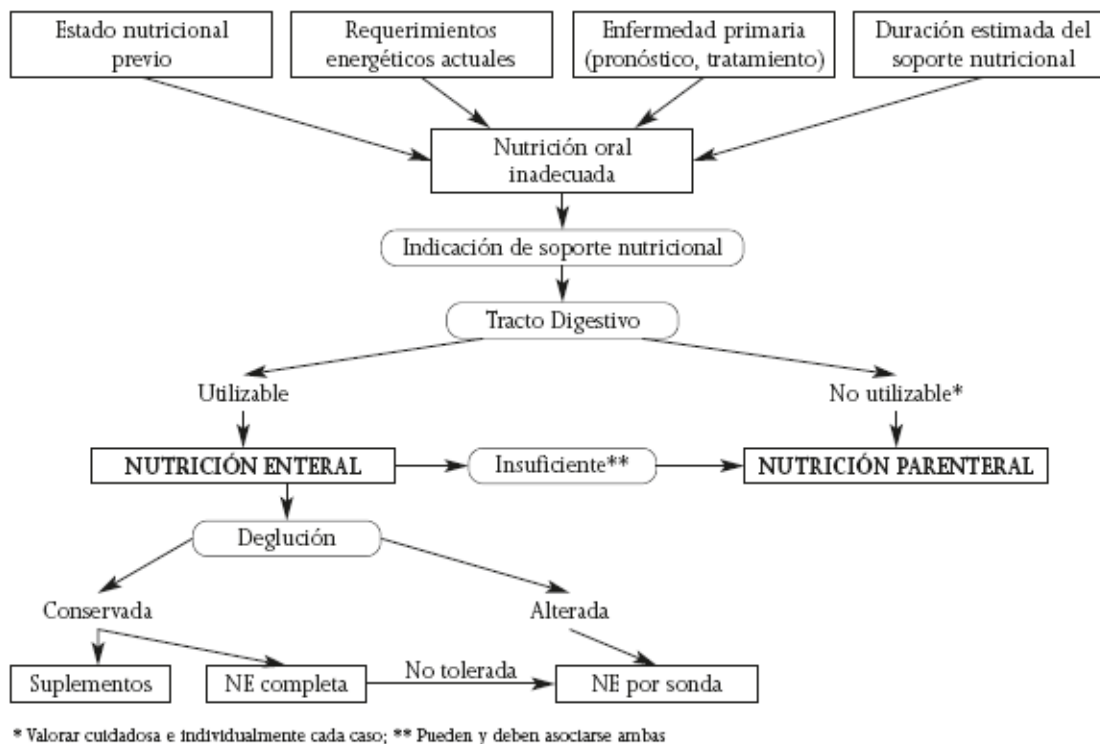


Figura 8. Soporte nutricional (Barroso y col., 2005).

La desnutrición continúa siendo la causa más frecuente de aumento de la morbi-mortalidad, afectando de forma muy especial a un colectivo concreto como es el de los pacientes hospitalizados, donde la incapacidad de ingesta y la enfermedad son comunes, tomando entidad propia bajo la denominación de desnutrición hospitalaria, afecta al 30-50 % de los pacientes hospitalizados de todas las edades, tanto por causas médicas como quirúrgicas, aumentando a medida que se prolonga la estancia hospitalaria (Arias, 2006).

Entre los factores de riesgo para desarrollar desnutrición nos encontramos con la disminución del aporte/ingesta, disminución del aprovechamiento de los nutrientes (interacción con medicamentos, enfermedades metabólicas...), aumento de las necesidades nutritivas (quemaduras (pérdidas aumentadas), estrés agudo (aumento del consumo), estrés grave (sepsis, politraumatismos, etc.).

Sistema de control nutricional (CONUT) (Ulibarri y col., 2009), ha sido desarrollado por la unidad de nutrición clínica y dietética del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid como un sistema de detección automática de desnutrición hospitalaria que permite evaluar a diario la situación nutricional de los pacientes ingresados (Tabla 10).

Parámetro	Grado de desnutrición			
	Normal	Leve	Moderada	Severa
Albúmina sérica (g/dl)	3,5-4,5	3-3,49	2,5-2,9	< 2,5
Puntuación	0	2	4	6
Linfocitos totales/ml	> 1.600	1.200-1.599	800-1.200	< 800
Puntuación	0	1	2	3
Colesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Puntuación	0	1	2	3
Puntuación total del filtro	0-1	2-4	5-8	> 8

Tabla 10. Sistema de control nutricional CONUT.

Si IMC < 20,5, pérdida de peso, ingreso en UCI=2. Riesgo alto de malnutrición (Ulibarri y col., 2009).

A continuación vemos el sistema de trabajo de la Unidad de Nutrición y los criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (Figura 9).

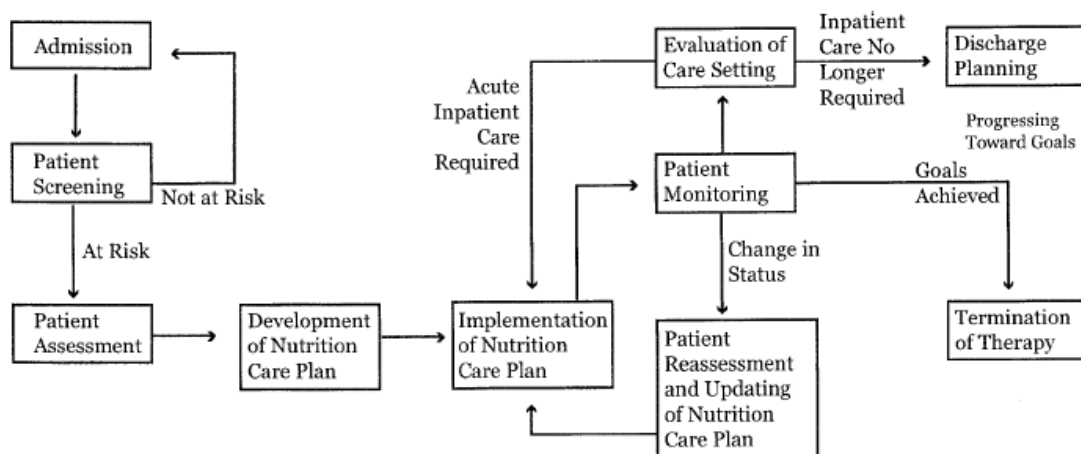


Figura 9. Nutrition care process (A.S.P.E.N. Standards for Nutrition Support: hospitalized patients, 1998).

Si tenemos en cuenta las características de los pacientes críticos, la elaboración de recomendaciones sobre el soporte nutricional en estos pacientes es difícil, por la indicación del propio soporte nutricional, tipo de nutrientes que deben ser aplicados o la vía de administración del soporte nutricional. En ocasiones no está claramente establecido el momento de inicio del soporte nutricional ni las características del mismo, por lo que su aplicación está basada en opiniones de expertos clínicos.

En el paciente crítico que requiere terapia de apoyo nutricional, la nutrición enteral es prioritaria frente a la nutrición parenteral. La nutrición enteral apoya la integridad funcional del intestino, la alteración de la integridad en la permeabilidad intestinal es consecuencia de la enfermedad crítica y posibles consecuencias de alteraciones en la permeabilidad intestinal son: riesgo de translocación bacteriana, riesgo de infección sistémica, riesgo del síndrome de disfunción múltiple de órganos,...

En el siguiente metanálisis (Tabla 11) se observan diferentes estudios sobre nutrición enteral y parenteral en enfermos críticos:

Study	Population	Study Groups	ICU Mortality	Infections*	LOS Days, Mean ± SD (or Range)	Other Clinical Outcomes	Cost
Braga et al, 2001 ⁵¹ Level I	Surgery GI cancer (n = 257)	EN	3/126 (2%)	25/126 (20%)	19.9 ± 8.2 Hosp	Complications 45/126 (36%)	\$25/d
		PN	4/131 (3%)	30/131 (23%)	20.7 ± 8.8 Hosp		53/131 (40%)
Pacelli et al, 2001 ⁵² Level I	Major surgery (n = 241)	EN	7/119 (6%)	17/119 (14%)	15.2 ± 3.6 Hosp	Postop complications 45/119 (38%)	NR
		PN	3/122 (2%)	14/122 (11%)	16.1 ± 4.5 Hosp		
Bozzetti et al, 2001 ⁵³ Level I	Surgery GI cancer (n = 317)	EN	2/159 (1.3%)	25/159 (16%) ^b	13.4 ± 4.1 Hosp ^b	Postop complications 54/159 (34%) ^b	NR
		PN	5/158 (3.2%)	42/158 (27%)	15.0 ± 5.6 Hosp		
Oláh et al, 2002 ⁵⁴ Level II	Acute pancreatitis (n = 89)	EN	2/41 (5%)	5/41 (12%) ^c	16.8 ± 7.8 Hosp	MOF 2/41 (5%)	NR
		PN	4/48 (8%)	13/48 (27%)	23.6 ± 10.2 Hosp		
Abou-Assi et al, 2002 ⁵⁵ Level II	Acute pancreatitis (n = 53)	EN	8/26 (31%)	5/26 (19%)	14.2 ± 1.9 Hosp	MOF 7/26 (27%)	\$394 ^b
		PN	6/27 (22%)	13/27 (48%)	18.4 ± 1.9 Hosp		
Gupta et al, 2003 ⁵⁶ Level II	Acute pancreatitis (n = 17)	EN	0/8 (0%)	1/8 (13%)	7 (4-14) Hosp ^b	MOF 0/8 (0%)	55 GBP
		PN	0/9 (0%)	2/9 (22%)	10 (7-26) Hosp		
Louie et al, 2005 ⁵⁷ Level II	Acute pancreatitis (n = 28)	EN	0/10 (0%)	1/10 (10%)	26.2 ± 17.4 Hosp	MOF 4/10 (40%)	\$1375 ^c
		PN	3/18 (17%)	5/18 (28%)	40.3 ± 42.4 Hosp		
Petrov et al, 2006 ⁵⁸ Level II	Acute pancreatitis (n = 70)	EN	2/35 (6%)	7/35 (20%) ^b	NR	MOF 7/35 (20%) ^b	NR
		PN	12/35 (34%)	16/35 (46%)			
		EN		4/35 (11%) ^b			
		PN		11/35 (31%)			
Eckerwall et al, 2006 ⁵⁹ Level II	Acute pancreatitis (n = 48)	EN	1/23 (4%)	3/23 (13%)	9 (7-14) Hosp	MOF 1/23 (4%)	NR
		PN	0/25 (0%)	0/25 (0%)	7 (6-14) Hosp		
Casas et al, 2007 ⁶⁰ Level II	Acute pancreatitis (n = 22)	EN	0/11 (0%)	1/11 (9%)	30.2 Hosp	MOF 0/11 (0%)	NR
		PN	2/11 (18%)	5/11 (45%)	30.7 Hosp		

SD, standard deviation; NR, not reported; ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; Hosp, hospital; GBP, pounds sterling; MV, mechanical ventilation; neuro, neurologic; MOF, multiple organ failure; GI, gastrointestinal; Postop, postoperative; d, days.

* All infections represent number of patients per group with infection unless otherwise stated.

^b P ≤ .05.

^c P = .08.

Adapted from the Canadian Clinical Practice Guidelines,²¹ McClave et al,¹⁷ and adapted with permission from Braunschweig et al, *Am J Clin Nutr.* 2001;74:534-542, American Society for Nutrition.

Tabla 11. Metanálisis sobre la nutrición artificial (McClave y col., 200

A medida que empeora la gravedad de la enfermedad, aumenta la permeabilidad intestinal. El atenuar la severidad de la enfermedad es lo que justifica el proporcionar una nutrición enteral temprana (McClave y col., 2009).

Las recientes guías clínicas europeas (ESPEN), y canadiense (CSCN), recomiendan iniciar la nutrición enteral en un plazo de 24 horas o 24-48 horas, respectivamente, tras su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, con el fin de prevenir la desnutrición y efectos adversos relacionados. Si la alimentación enteral comienza en este plazo, se ha visto asociada a una menor permeabilidad intestinal, a una disminución de la activación y liberación de citoquinas inflamatorias... (Nutrition Support Core Curriculum: A Case Based-Approach-The Adult Patient, 2009).

A continuación vemos un metanálisis (Tabla 12) sobre estudios de inicio de nutrición enteral temprana y tardía en paciente crítico:

Study	Population	Study Groups	ICU Mortality	Infections*	LOS Days, Mean ± SD	Ventilator Days, Mean ± SD	Cost
Moore et al, 1986 ⁶³ Level II	Trauma (n = 43)	Early Delayed	1/32 (3%) 2/31 (6%)	3/32 (9%) 9/31 (29%)	NR	NR	\$16,280 ± 2146 \$19,636 ± 3396
Chiarelli et al, 1990 ⁶⁴ Level II	Burn (n = 20)	Early Delayed	0/10 (0%) 0/10 (0%)	3/10 (30%) ^b 7/10 (70%)	69.2 ± 10.4 ^c Hosp 89.0 ± 18.9 Hosp	NR	NR
Eyer et al, 1993 ⁶⁵ Level II	SICU trauma (n = 52)	Early Delayed	2/19 (11%) 2/19 (11%)	29 per group 14 per group	11.8 ± 7.9 ICU 9.9 ± 6.7 ICU	10.2 ± 8.1 8.1 ± 6.8	NR
Chuntrasakul et al, 1996 ⁶⁶ Level II	SICU trauma (n = 38)	Early Delayed	1/21 (5%) 3/17 (18%)	NR	8.1 ± 6.3 ICU 8.4 ± 4.8 ICU	5.29 ± 6.3 6.12 ± 5.3	NR
Singh et al, 1998 ⁶⁷ Level II	Peritonitis (n = 43)	Early Delayed	4/21 (19%) 4/22 (18%)	7/21 (33%) 12/22 (55%)	14 ± 6.9 Hosp 13 ± 7.0 Hosp	NR	NR
Minard et al, 2000 ⁶⁸ Level II	Closed head injury (n = 27)	Early Delayed	1/12 (8%) 4/15 (27%)	6/12 (50%) 7/15 (47%)	30 ± 14.7 Hosp 21.3 ± 13.7 Hosp	15.1 ± 7.5 10.4 ± 6.1	NR
Kompan et al, 2004 ⁶⁹ Level II	SICU trauma (n = 52)	Early Delayed	0/27 (0%) 1/25 (4%)	9/27 (33%) 16/25 (64%)	15.9 ± 9.7 ICU 20.6 ± 18.5 ICU	12.9 ± 8.1 15.6 ± 16.1	NR
Malhotra et al, 2004 ⁷⁰ Level I	Postop peritonitis (n = 200)	Early Delayed	12/100 (12%) 16/100 (16%)	54/100 (54%) 67/100 (67%)	10.6 Hosp 10.7 Hosp	NR	NR
Peck et al, 2004 ⁷¹ Level II	Burn (n = 27)	Early Delayed	4/14 (29%) 5/13 (38%)	12/14 (86%) 11/13 (85%)	60 ± 44 Hosp 60 ± 38 Hosp	32 ± 27 23 ± 26	NR
Dvorak et al, 2004 ⁷² Level II	Spinal cord injury (n = 17)	Early Delayed	0/7 (0%) 0/10 (0%)	2.4 ± 1.5 per pt 1.7 ± 1.1 per pt	53 ± 34.4 Hosp 37.9 ± 14.6 Hosp	31.8 ± 35.0 20.9 ± 14.4	NR

SD, standard deviation; NR, not reported; ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; Hosp, hospital; SICU, surgical ICU; pt, patient.

*All infections represent number of patients per group with infection unless otherwise stated.

^b Bacteremia.

^c P ≤ .05.

Adapted from the Canadian Clinical Practice Guidelines.²¹

Tabla 12. Metanálisis sobre el inicio de la nutrición enteral (McClave y col., 2009).

Si la nutrición enteral temprana no es posible por causas como obstrucción intestinal, Sd. intestino corto.... y el paciente previo al ingreso en la UCI no presenta malnutrición proteico-calórica, el uso de la nutrición parenteral, puede posponerse de inicio e indicarse pasados 5-7 días de hospitalización, si por contra hay evidencias de malnutrición al ingresar en la UCI y sigue sin ser viable la nutrición enteral, o se sospecha que el paciente va a tardar más de 5-7 días en iniciar la nutrición vía digestiva, se ha de iniciar la nutrición parenteral tan pronto sea posible tras su ingreso en la UCI.

Vemos el siguiente metanálisis (Tabla 13) sobre estudios realizados en paciente crítico en relación al inicio de la nutrición enteral temprana+suplementación de nutrición enteral con nutrición parenteral.

Study	Population	Study Groups	Mortality	Infections	LOS Day(s), Mean \pm SD	Ventilator Days, Mean \pm SD	Cost
Herndon et al, 1987 ¹³⁹ Level II	Burn (n = 28)	EN+PN EN	8/13 (62%) ICU 8/15 (53%) ICU	NR	NR	NR	NR
Herndon et al, 1989 ¹⁴⁰ Level II	Burn (n = 39)	EN+PN EN	10/16 (63%) > 14 d ^a 6/23 (26%) > 14 d	NR	NR	NR	NR
Dunham et al, 1994 ⁴² Level II	Trauma (n = 37)	EN+PN EN	3/10 (30%) ICU 1/12 (8%) ICU	NR	NR	NR	NR
Chiarelli et al, 1996 ¹³⁷ Level II	ICU (n = 24)	EN+PN EN	3/12 (25%) ICU 4/12 (33%) ICU	6/12 (50%) 3/12 (25%)	37 \pm 13 Hosp 41 \pm 23 Hosp	19 \pm 6 19 \pm 2	EN+PN 50,000 ^a lira/yr more than EN
Bauer et al, 2000 ¹³⁸ Level I	ICU (n = 120)	EN+PN EN EN+PN EN	3/60 (5%) at 4 d 4/60 (7%) at 4 d 17/60 (28%) at 90 d 18/60 (30%) at 90 d	39/60 (65%) 39/60 (65%)	31.2 \pm 18.5 Hosp 33.7 \pm 27.7 Hosp 16.9 \pm 11.8 ICU 17.3 \pm 12.8 ICU	11 \pm 9 10 \pm 8	204 \pm 119 Euros/pt ^a 106 \pm 47 Euros/pt

SD, standard deviation; NR, not reported; ICU, intensive care unit; Hosp, hospital; LOS, length of stay; pt, patient; d, day(s); yr, year(s)
^a P \leq .05.

Adapted from the Canadian Clinical Practice Guidelines.²¹

Tabla 13. Metanálisis sobre nutrición artificial y enfermo crítico (McClave y col., 2009).

Se habla de nutrición artificial o soporte nutricional, a la administración de nutrientes de forma alternativa o como complemento a la alimentación ordinaria, con el propósito de mejorar y/o mantener el estado nutricional del paciente. Sus modalidades principales son: nutrición enteral (NE), nutrición parenteral (NP) o la conjunción de ambas.

2.1.2.3.- La nutrición enteral

Se define la nutrición enteral (NE), como la técnica de alimentación artificial que consiste en el aporte de nutrientes, de composición definida y listos para administrar, vía gastrointestinal, para algunos autores, el consumo de dichas fórmulas por vía oral no se incluiría en el término de NE, pero la definición más aceptada y propuesta por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral incluye tanto los aportes orales, como los realizados mediante infusión directa al estómago o intestino a través de una sonda o catéter, la NE precisa la integridad funcional total o parcial del tracto gastrointestinal, y puede llevarse a cabo en la mayoría de los casos que precisan soporte nutricional. La tasa de potenciales reacciones adversas habla a favor de la utilización de la NE en lugar de la parenteral, siempre que el tubo digestivo sea funcional y seguro (ASPEN, 2005).

Se elige por ser la vía más fisiológica, la menos traumática, que presenta menos complicaciones (fácil de preparar, administrar y controlar), y es más barata. Se basa en la administración de fórmulas nutricionales de elaboración industrial con el objetivo de compensar el déficit en los pacientes con una alimentación insuficiente, bien por disminución de la ingesta habitual, por existir necesidades nutricionales aumentadas o por verse impedida la digestión o absorción natural de los alimentos debido a la propia enfermedad digestiva.

Además se puede utilizar como coadyuvante a la dieta oral normal, mediante suplementos nutricionales, o bien servir por sí sola como único aporte energético. Los productos comerciales tienen la ventaja de permitir el uso de sondas finas de calibre 8-12 Fr, sin obstruirlas, que su composición es conocida, no sufrir contaminación bacteriana y alcanzar larga vida media en almacén. Se tiene en cuenta la función intestinal valorando la deglución y motilidad general, la longitud y la superficie funcional.

Las fórmulas utilizadas en (NE) total pueden ser mezclas de proteínas, grasas e hidratos de carbono (nutrientes energéticos), incorporados en los alimentos naturales

(en el caso de homogeneizados de alimentos). Con mayor frecuencia, estos nutrientes son aislados de los alimentos mediante técnicas de separación y posterior tratamiento físico y/o enzimático. A posteriori pueden ser enriquecidas con las cantidades necesarias de nutrientes no energéticos (vitaminas y oligoelementos), permitiendo su prescripción como única fuente nutricional a largo plazo, es decir, que constituyan una fuente nutricional completa.

La prescripción correcta de la nutrición enteral exige considerar en cada caso tanto las necesidades nutritivas como el grado de ingesta espontánea. Según la información obtenida mediante la evaluación nutricional se determinará si la dieta es adecuada. Los preparados disponibles y, sobre todo los energéticos, tienen un importante poder de saciedad que puede implicar una disminución de la ingesta de los alimentos de la dieta (Barroso y col., 2005).

A continuación vemos algunas técnicas habituales de nutrición enteral (Tabla 14)

Tipos	Ventajas	Inconvenientes
Sonda nasogástrica	Menos complicaciones digestivas Se puede usar alimentación en bolos, sencilla de colocar, mejor tolerancia de fórmulas hiperosmolares	Irritación faríngea Mala tolerancia Riesgo de reflujo y aspiración
Sonda nasoyeyunal	Evita el vaciado gástrico, menos estímulo de secreciones intestinales	Colocación endoscópica o radiológica, administración continúa en bomba, más frecuencia de diarrea
Gastrostomía	Es útil en obstrucción de esófago Se puede usar alimentación en bolo, mejor tolerada que la Sonda nasal si es a largo plazo	Colocación endoscópica o quirúrgica, cuidados dérmicos
Yeyunostomía	La cual permite NE en obstrucciones proximales al yeyuno	Colocación endoscópica o quirúrgica, precisa infusión continua, cuidados dérmicos

Tabla 14. Varias técnicas sobre nutrición enteral (Barroso y col., 2005).

2.1.2.3.1.- Objetivo de energía para la nutrición enteral

En fases iniciales y agudas de la enfermedad crítica: 20-25 kcal/kg peso corporal/día.

En fase postaguda y estancias de larga duración: 25-30 kcal/kg peso corporal/día.

2.1.2.3.2.- Situaciones en las que está indicada la nutrición enteral

El inicio de la NE debe considerarse obligatorio para determinados pacientes en UCI siempre que el soporte nutricional esté indicado, la vía enteral es la primera elección.

Este soporte nutricional debe iniciarse dentro de las primeras 24 horas, ya que al menos el 60 % de la energía recomendada debe alcanzarse dentro de los 3 días después del ingreso en la UCI.

Si este objetivo no se consiguiese porque al paciente se le haya aportado una ingesta insuficiente durante más de 3-4 días, bien porque el paciente presentara malnutrición antes de su ingreso en la UCI, o porque sea un paciente críticamente enfermo (que precise ventilación mecánica prolongada, o presente enfermedad del sistema multiorgánico significativa, permanezca un tiempo prolongado en la UCI.....), porque el paciente sufra un trauma grave, quemaduras, resección amplia del intestino delgado....debe considerarse la posibilidad de prescribir suplementación a través de nutrición parenteral.

2.1.2.3.3.- Situaciones en la que la nutrición enteral está contraindicada, en dichas circunstancias se debe prescribir nutrición parenteral.

Obstrucción intestinal mecánica o funcional completa, perforación gastrointestinal libre, fístulas medioyeyunales, shock, isquemia intestinal, pancreatitis aguda grave con íleo paralítico, enterocolitis necrotizante, megacolon tóxico y hemorragia digestiva aguda (Barroso y col., 2005).

La nutrición enteral se asocia con frecuencia a alteraciones como:

- Molestias gastrointestinales, como la diarrea (la complicación más frecuente).

- *Complicaciones infecciosas como la aspiración del contenido gástrico al árbol bronquial, (es la complicación más temida), por la morbimortalidad que asocia.*
- *Complicaciones mecánicas como es el caso de la obstrucción de la sonda de alimentación.*
- *Complicaciones metabólicas, la nutrición artificial se asocia a gran variedad de complicaciones metabólicas que incluyen déficit o exceso de líquidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos, la hiponatremia es una complicación frecuente que se asocia al desarrollo de edemas (Arias, 2006), y la hipofosforemia de los síndromes de realimentación.*

A continuación clasificamos las formulaciones en nutrición enteral según la forma química de los micronutrientes en:

- *Las dietas poliméricas, donde nos encontramos almidones, proteínas enteras, triglicéridos de cadena larga y media, vitaminas y oligoelementos.*
- *Las dietas oligoméricas, aquí se administran péptidos, oligosacáridos, triglicéridos de cadena media.*
- *Las dietas elementales, en estas dietas se suministra L-aminoácidos, glucosa, ácidos grasos.*

Las fórmulas elementales y oligoméricas tienen un elevado poder osmótico y no suelen permitir aportes energéticos y nitrogenados máximos sin riesgo de diarrea. No se recomiendan, salvo en los pacientes intolerantes a la dieta polimérica o con síndrome de intestino corto, las dietas poliméricas son las de elección (Arias, 2006).

A continuación vemos las características de una dieta enteral estándar según su indicación y algunos ejemplos de nutrición enteral completa con sus indicaciones y preparados comerciales que lo aportan (Tabla 15):

- *Aporte energético, nos lo proporciona la fórmula de Harris-Benedict modificada (Long y col, 1979), o similar.*

- *Aporte proteico: 1,3-1,5 g/kg/día*

- *Aporte lipídico, son triglicéridos de cadena larga (LCT) que en ocasiones se asocian a triglicéridos de cadena media (MCT).*

- *Aporte de hidratos de carbono: la maltodextrina (o polímeros lineales de glucosa), o bien ausencia de lactosa.*

- *Vitaminas y oligoelementos, la cantidad diaria recomendada en adultos sanos (CDR) en cada 1500 kcal.*

- *La densidad calórica: 1 kcal/mL.*

Características	Indicaciones	Ejemplos
<i>Poliméricas normocalóricas normoprotéicas</i>	<i>Pacientes no hipermetabólicos</i>	<i>Isosource standard® Jevity®</i>
<i>Poliméricas hipercalóricas Normoprotéicas</i>	<i>Grandes necesidades calóricas</i>	<i>Ensure Plus HN® Fortisip® Isosource energy®</i>
<i>Poliméricas normoprotéicas hipercalóricas</i>	<i>Más necesidades proteicas</i>	<i>Isosource protein®</i>
<i>Poliméricas hipercalóricas hiperprotéicas</i>	<i>Pacientes con estrés grave</i>	<i>Fresubin 750 MCT® Traumacal®</i>
<i>Oligoméricas</i>	<i>Sd. intestino corto</i>	<i>Peptinaut®</i>
<i>Ricas en aminoácidos ramificados, alto porcentaje de HC, pobre en electrolitos</i>	<i>Hepatopatía</i>	<i>Nutricomp-Hepa®</i>
<i>Rica en arginina y ácidos grasos omega-3</i>	<i>Enfermedad inflamatoria</i>	<i>Impact® intestinal</i>

Tabla 15. Ejemplos de nutrición enteral (Barroso y col., 2005).

2.1.2.4.- La nutrición parenteral

Se define la nutrición parenteral (NP), según la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), como la administración de nutrientes al organismo por vía endovenosa. Está indicada en todos aquellos pacientes que son incapaces de ingerir por vía oral (por lo que este tipo de nutrición se presenta como una alternativa a la nutrición enteral), los nutrientes necesarios para cubrir sus necesidades nutricionales durante un periodo de al menos 7-10 días (en personas previamente bien nutridas), ante la incapacidad de utilización de su sistema digestivo. El objetivo principal es suministrar con seguridad una mezcla de nutrientes según los requerimientos del paciente.

La nutrición parenteral, como alternativa que es a la nutrición enteral, precisa administrar los nutrientes por vía intravenosa, en la misma cantidad y forma que serían transferidas del intestino a la sangre después de una ingestión oral adecuada. En nutrición parenteral las sustancias grasas entran en la circulación general de una forma fisiológica, de modo similar a como los quilomicrones pasan del intestino a la sangre venosa. El resto de nutrientes evita su paso hepático y alcanza directamente el torrente circulatorio, lo que se ha de tener en cuenta en este tipo de nutrición.

Al principio la administración de nutrientes se basa en las recomendaciones según las concentraciones en suero o eritrocitos. El uso de las concentraciones sanguíneas para la evaluación de nutrientes es una técnica ampliamente utilizada, sobre todo por ser la prueba más fisiológica. Las concentraciones en sangre (sangre total, suero, plasma) a menudo no muestran correlación ninguna con el balance total del micronutrientes en el cuerpo en el paciente que requiere NP. Estas concentraciones pueden reflejar la infusión endógena en lugar de la adecuación real de los nutrientes. Además, del muestreo minucioso, la manipulación, y la medición de las técnicas necesarias para evitar la contaminación, que pueden alterar dichas concentraciones. Se necesitan estudios para determinar cuánto tiempo el nutriente debe ser infundido

por vía intravenosa para ser retenido para garantizar un nivel en sangre adecuado del nutriente.

Existen factores de riesgo asociados a la deficiencia de micronutrientes, y por otra parte al inicio del soporte nutricional puede ya haberse producido depleción de uno o más elementos traza, de hecho una suplementación estándar de micronutrientes puede ser insuficiente, siendo necesario proporcionar dosis farmacológicas que exceden las recomendaciones establecidas por los diferentes organismos oficiales (García de Lorenzo y col., 2009).

Siempre debe valorarse la NP, en función de los riesgos y beneficios que va a obtener el paciente, dado su mayor índice de complicaciones, su coste y la necesidad de ingreso hospitalario en la mayoría de los casos (Barroso y col., 2005).

En estudios como el siguiente: Braunshweig y col. (2001), se encontró un mayor riesgo de infección asociado a la NP, lo que podría explicarse en parte por el mayor número de pacientes críticos con hiperglucemia. La nutrición parenteral parece asociarse con un mayor riesgo de hiperglucemia que la nutrición enteral y teniendo en cuenta que la hiperglucemia reduce la quimiotaxis de los neutrófilos y la fagocitosis, la hiperglucemia resultó ser un factor de riesgo para la infección. Así la hiperglucemia en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos podría tener influencia significativa en la mayoría de estudios que comparan NE y NP en términos de resultados clínicos, como el control glucémico estricto que se ha introducido recientemente como tratamiento de rutina en la Unidad de Cuidados Intensivos (van den Berghe y col., 2001).

Se aborda en un estudio actualmente en curso (hasta 2011), si es o no beneficioso añadir a la NE temprana, nutrición parenteral con el fin de alcanzar el objetivo nutricional en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se evalúa el impacto que supone añadir a la nutrición enteral temprana glucosa intravenosa, los requisitos mínimos de glucosa son 2 g/kg/día y progresiva adición de lípidos y proteínas. A la espera de resultados de este estudio, consideraciones teóricas

indican que los pacientes con estrés metabólico, el máximo de oxidación de la glucosa es de 4-7 mg/kg/min, por lo tanto con el fin de disminuir el riesgo de alteración metabólica, la velocidad máxima de infusión de la glucosa no debe exceder 5 mg/kg/min (Singer y col, 2009).

2.1.2.4.1.- Situaciones para las que está indicada la nutrición parenteral:

- En situación de intolerancia o contraindicación a la nutrición enteral, si existe imposibilidad de administrar o cubrir los requerimientos proteico-calóricos con dieta enteral durante más de 7-10 días y ausencia de otro soporte nutricional.

- En casos de incapacidad para la absorción intestinal de nutrientes como resección intestinal masiva (Síndrome de intestino corto).

- En enfermedades extensas del intestino delgado, diarrea grave, vómitos intratables, si hay necesidad de reposo intestinal.

- En tratamiento preoperatorio de la desnutrición grave si no hay contraindicaciones para la demora de la cirugía.

2.1.2.4.2.- Situaciones para las que está contraindicada la nutrición parenteral:

- Metabólicas como la alteración de la regulación de la glucemia plasmática.

- Las hiperlipemias (no contraindican la nutrición parenteral total con grasa), salvo en la hipertrigliceridemia severa o en el caso de producirse pancreatitis secundaria.

- Las alteraciones electrolíticas como la elevación del balance nitrogenado por exceso de proteínas.

- Las complicaciones infecciosas, siendo más frecuente la contaminación del catéter central. El riguroso cumplimiento de las medidas de asepsia e higiene en el manejo del

catéter, la vigilancia clínica y la práctica de hemocultivo ante cualquier pico febril deben ser habituales (Barroso y col., 2005).

Vemos a continuación preparados multivitamínicos (Tablas 16 y 17) por vía intravenosa disponibles en Europa y en Norte América, respectivamente:

Distribuidor y producto	Contenido por mL	A	D	E	B ₁	B ₂	B ₃	B ₅	B ₆	B ₁₂	C	Biotina	Ácido fólico	K	Otras sustancias
		(IU)	(IU)	(IU)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(μg)	(mg)	(μg)	(mg)	(μg)	(suplementos)
Solvito N (Fresenius Kabi)	10mL	0	0	0	3	3,6	40	15	4	5	100	60	0	0	En 10 mL de viales liofilizados contienen sólo vitaminas hidro-solubles, puede ser disuelto en Vitalipid N Adult
Vitalipid Adult (Fresenius Kabi)	10 mL	3300	200D ₂	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	150	En ampollas de 10 mL
Cernevit (Baxter)	5mL	3500	220D ₃	11	4	4,1	46	17,3	4,5	6	125	69	0	4	En viales de 5 mL de dosis única, excipientes como glicina, ácido glicólico, hidróxido sódico, ác. clorhídrico
Vitalipid Infant (Fresenius Kabi)	10 mL	2300	400D ₂	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200	En ampollas de 10 mL

Tabla 16. Varios preparados multivitamínicos vía intravenosa disponibles en Europa (Buchman y col., 2009).

Distribuidor y producto	Contenido por mL	A (IU)	D (IU)	E (IU)	B ₁ (mg)	B ₂ (mg)	B ₃ (mg)	B ₅ (mg)	B ₆ (mg)	B ₁₂ (μg)	C (mg)	Biotina (μg)	Ácido fólico (mg)	K (μg)	Otras sustancias (suplementos)
MVI-12 Inyección (Hospira)	5 mL	3300	200D ₂	10 ^a	3	3,6	40	15	4	5	100	60	0,4	0	En un conjunto de 2 viales de 2 viales: vial 1 ^b (5mL en dosis única o 50 mL en dosis múltiple) y un vial 2 ^c (5mL en dosis única o 50 mL (en varias dosis)
MVI Pediátrica (Hospira)	5 mL	2300	400D ₂	7 ^a	1,2	1,4	17	5	1	1	80	20	0,1	200	375 mg de manitol en un y múltiples viales ^d
Cernevit 12 (Baxter)	5 mL	3500	200D ₃	11,2	3,5	4,14	46	17,25	4,53	5,5	125	60	0,4	0	5 mL en viales de una dosis
Infuvite Adult (Baxter)	10 mL (después de combinar viales)	3300	200D ₃	10	6	3,6	40	15	6	5	200	60	600	150	poliabsorbato 90 en dos viales de 5 mL combinados
Infuvite Pediátrica (Baxter)	5 mL (después de combinar viales)	2300	400D ₃	7	1,2	1,4	17	5	1	1	80	20	140	200	poliabsorbato 90 en dos viales (de 4 y 1 mL combinados)
B-Complex 100 Bioniche Pharma	1 mL				100	2	100	2	2						30 mL en múltiples viales

Tabla 17. Varios preparados multivitamínicos utilizados en Norte América (Buchman y col., 2009).

^a como dL α tocoferol acetato^b con propilenglicol, EDTA y 1% de alcohol bencílico^c con propilenglicol, poliabsorbato 80 y poliabsorbato 20^d con propilenglicol

La administración de dicha nutrición puede ser de dos tipos: por vía central (se utiliza cuando el suministro de nutrientes es a través de una vena central de gran calibre, abocada generalmente a la vena cava superior) (Barroso y col., 2005) o por vía periférica (consiste en el suministro de nutrientes a través de una vena periférica de pequeño calibre. Se utiliza cuando se prevé que la nutrición parenteral va a ser por periodos muy cortos y con fórmulas no muy hiperosmolares.

2.1.2.4.3.- La nutrición parenteral central o total

La nutrición parenteral central supone el aporte de todos los requerimientos nutricionales del paciente mediante soluciones de alta osmolaridad por vía venosa central y precisa de una selección cuidadosa de los pacientes y el apoyo de un equipo de expertos en nutrición, farmacéuticos y enfermeros, para alcanzar la máxima eficacia en su empleo.

Las soluciones de NP total se elaboran individualizadamente en la farmacia del hospital, a diario y en condiciones de esterilidad. Se pueden conservar en frigorífico hasta 72 horas. Su contenido calórico debe cubrir las necesidades del paciente, calculadas según Harris-Benedict (fórmula de Long modificada), en Tabla 18, o aproximado a los protocolos hospitalarios.

-
- Ecuación de Long. (Estimación del Gasto Energético Total (GET):
 $GET = GEB \times \text{grado de actividad} \times \text{grado de estrés metabólico}$
 - Ecuación de Harris-Benedict (Gasto Energético Basal (GEB):
 $GEB \text{ en hombres (kcal. /día)} = 66,47 + (13,75 \times P) + (5 \times A) - (6,75 \times E)$
 $GEB \text{ en mujeres (kcal. /día)} = 655,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times A) - (4,68 \times E)$
P: peso en kg A: altura en cm E: edad en años
 - Necesidades energéticas diarias según grado de actividad

Paciente encamado	1,2
Paciente no encamado	1,3
 - Necesidades energéticas diarias en adultos según el grado de estrés metabólico

Cirugía:	1,1-1,2	Infección:	1,2-1,6
Sepsis, Pancreatitis aguda grave:	1,4-1,8		
Fiebre:	añadir 1,13 por cada °C que exceda de 37		
-

Tabla 18. Determinación del gasto energético basal y total (Barroso y col., 2005).

En este tipo de nutrición central o total se aportan los siguientes nutrientes:

- *Hidratos de carbono: se utiliza glucosa, a una velocidad de infusión menor de 5 mg/kg/ min.*
- *Lípidos: se utilizan triglicéridos de cadena larga (LCT) que comprenden los ácidos grasos esenciales, o de cadena larga y media (MCT) simultáneamente. Su aporte conjunto no debe superar 2,5 g/kg/día.*
- *Las proteínas: proceden de soluciones que contienen aminoácidos esenciales y no esenciales. Su aporte es imprescindible para preservar del catabolismo a las proteínas del organismo, tan importantes sobre todo en pacientes críticos. Su aporte debe situarse alrededor de 1,5 g/kg/día, en ausencia de patología renal o hepática.*
- *Otros: los electrolitos se aportan según las necesidades. Los oligoelementos y las vitaminas se administran a días alternos para evitar incompatibilidades.*

Recomendaciones para la nutrición parenteral total

En esta nutrición debe existir un control radiológico de la posición del catéter en una vía central, se ha de mantener la infusión a ritmo constante, habitualmente durante 24 horas. El inicio a de ser gradual e ir aumentando progresivamente según la tolerancia del paciente. Se debe realizar del mismo modo un control diario de la glucemia capilar y del balance hídrico, y controles analíticos (inicialmente diarios y tras la estabilización 2 veces por semana), de la glucemia, de los iones y de la función renal. Al mismo tiempo es necesario un control semanal de hemograma, calcio, magnesio, función hepática, proteínas séricas y coagulación.

El paso de nutrición parenteral total a nutrición oral ha de realizarse de forma paulatina, procediendo a la reducción progresiva de la nutrición parenteral total y administrando glucosa por el riesgo de hipoglucemias. Si se debe interrumpir la infusión por una emergencia, se infundirá glucosa al 10 % (Arias, 2006).

2.1.2.4.4.- La nutrición parenteral periférica

La nutrición parenteral por vía periférica permite mantener el estado nutricional del paciente durante el período perioperatorio. Se puede usar como única fuente nutritiva o en combinación con nutrición por vía oral o dietas enterales. En los pacientes con grado leve a moderado de desnutrición no está indicada la nutrición parenteral total preoperatoria. Este tipo de nutrición requiere del empleo de soluciones de glucosa, aminoácidos y lípidos, con osmolaridad menor de 600-900 mOsm. Los lípidos que suelen asociarse son triglicéridos de cadena larga. Los preparados suelen incluir electrolitos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , ...), pudiendo añadirse vitaminas y oligoelementos. Se puede intentar un aporte nutricional casi completo, sin los inconvenientes de una vía central, pero empleando un gran volumen (2000-3000 ml) para conseguir un aporte calórico suficiente (con dificultad se superan las 2000 kcal), y con frecuentes complicaciones locales como la flebitis.

Esta vía de nutrición es de gran utilidad en pacientes que precisarían NP central, pero presentan dificultades para el acceso a vías centrales. También de manera temporal se emplea siempre que no se pueda disponer de NP central, o en etapas de transición de esta nutrición parenteral periférica a una nutrición enteral u oral, aún insuficiente (nutrición mixta). Su administración no debería prolongarse más de 7-10 días.

Las complicaciones que presenta la nutrición parenteral periférica:

Al existir la posibilidad de emplear la vía enteral adecuadamente, en caso de que el riesgo de la nutrición parenteral sea mayor que el beneficio, si se prevé que la necesidad de tratamiento con nutrición parenteral será inferior a 5 días, cuando su aplicación en pacientes desnutridos pueda retrasar la realización de cirugía urgente necesaria, en pacientes terminales o con pronóstico no mejorable con un soporte nutricional agresivo, en situaciones de Shock, inestabilidad hemodinámica o insuficiencia cardíaca no controlada o en insuficiencia renal oligoanúrica.

A continuación se muestran varios preparados comerciales disponibles (Tabla 19), (empleándose en hospitales la nutrición parenteral periférica preparada de forma centralizada en la farmacia)

NITROGENO+HIDRATOS DE CARBONO+LIPIDOS						
	Osmol.	KCal	Proteínas(g)	Nitrógeno (g)	Glucosa (g)	Lípidos(g) MCT/LCT
Nutriplasmal* (B.Braun)	1082					
1000 ml		1000	37,5	6	120	38
2000 ml		2000	75	12	240	76
3000 ml		3000	112,5	18	360	114
Vitrimix* (Pharmacia Iberica)	25%Intralipid-20% + 75% Vamin-Glucosa Presentaciones de 500 ml (400 kcal), 1000 ml (800 kcal), 1500 ml (1600 kcal) 2000 ml (2000 kcal), 2500 ml (2400 kcal)					
NITROGENO+HIDRATOS DE CARBONO						
	Osmol.	KCal	Proteínas(g)	Nitrógeno(g)	Glucosa(g)	Lípidos(g)
Vamin-Glucosa* (Pharmacia Iberia)	1200					
500 ml		325	30	4,7	50	
1000 ml		650	60	9,4	100	
1500 ml		975	90	14,1	150	
Isoplasmal* (B.Braun)	633					
500 ml		160	14,69	2,35	25	
1000 ml		320	29,38	4,7	50	
1500 ml		480	44,07	7,05	75	
2000 ml		640	58,76	9,4	100	
2500 ml		800	73,45	11,75	125	
SOLUCIONES LIPIDICAS						
	Osmol.	KCal	Proteínas(g)	Nitrógeno(g)	Glucosa (g)	Lípidos(g)
Intralipid® 20% (Pharmacia iberia)						
500 ml	265	1000				100 TCL (soja)
Lipofundina® MCT/LCT 20% TCL y TCM (B.Braun)	300	955				100
500 ml						
Clinoleic* (Baxter)	270					80% ac.oliva 20% soja
100 ml	200					20
250 ml	500					50
500 ml	1000					100

Tabla 19. Nutrición parenteral periférica (Barroso y col., 2005).

2.1.2.5.- Metodología en la valoración nutricional del paciente crítico

Como ya se ha comentado anteriormente la valoración nutricional en estos pacientes, es enormemente compleja, por los propios factores que pueden influir en los resultados

Vemos los objetivos de la valoración nutricional en el enfermo crítico:

- *Evaluar de forma específica el riesgo de mortalidad y morbilidad de la malnutrición.*
- *Hay que identificar y separar de forma individualizada las causas y consecuencias de la malnutrición.*
- *Analizar el grupo de enfermos con mayor posibilidad de beneficiarse del soporte nutricional.*

Sistemas de Screening nutricional recomendados por la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) y la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN).

No obstante no existe un método de valoración nutricional universalmente aceptado, los expertos de ASPEN (2002) sugieren utilizar la Valoración Subjetiva Global (VSG), mientras que los de ESPEN (2002) recomiendan el sistema NRS-2002.

Valoración subjetiva global (VSG) (Detsky ,1987) Anexo 1 (Tabla 20)

La VSG se basa en los datos de la historia clínica y la exploración física. Su objetivo es identificar a los pacientes desnutridos y con mayor riesgo de sufrir complicaciones de la enfermedad o del tratamiento instaurado, y que además, serán los que más se beneficien con la administración de nutrición artificial (Martín y col., 1994). Se basa en 5 hallazgos:

- La pérdida de peso en los 6 meses previos calificada de pequeña (< 5 %), moderada (5-10 %) e importante (> 10 %).
- La ingesta de alimentos en relación con el patrón dietético habitual.
- La existencia de síntomas gastrointestinales (anorexia, náusea, vómitos...).
- La capacidad funcional o nivel de energía que puede desarrollar el paciente.
- El grado de demanda metabólica de la enfermedad.

Nutrition Risk Screening (NRS 2002) (Kondrup y col., 2003) Anexo 2 (Tabla 21)

Es un método de cribado simple que consta de 4 preguntas sencillas (Anexo 2): ¿Es el BMI < 20,5?, ¿La ingesta se ha reducido durante la última semana?, ¿Ha perdido peso? y ¿Está el paciente severamente enfermo? Si la respuesta es afirmativa a alguna de las preguntas, se debe realizar el cribado formal completo que valora además del IMC y el porcentaje de pérdida de peso en un tiempo determinado, la ingesta de comida y puntúa en función de las enfermedades y la edad. Si el paciente tiene un NRS final < 3 al ingreso, se debe considerar si hay posibilidades de que sea > 3 en un futuro próximo (por eje. intervención quirúrgica abdominal mayor programada). En el resto de pacientes con valores < 3 se recomienda repetir el método de cribado de forma semanal. Si es > 3 debe establecerse un plan de actuación y seguimiento nutricional. Es un método que presenta elevada sensibilidad, baja especificidad y una fiabilidad o reproducibilidad: k 0,67. Es fácil de emplear en pacientes ingresados.

El análisis de parámetros bioquímicos se realiza a través de:

La **proteína muscular**, se deduce la situación nutricional a partir de los siguientes índices:

- *El índice creatinina/talla: la creatinina es un producto de degradación de la creatina, una molécula que interviene en el metabolismo energético muscular. Alrededor del 2 % de la creatina es transformada en creatinina cada 24 horas, la cual es excretada en orina. La reducción de la masa muscular disminuirá la creatinina producida y excretada.*

$$\text{mg de creatinina orina/24hs.} \times 100$$

Se calcula:
$$\frac{\text{mg de creatinina orina/24hs.}}{\text{mg de creatinina orina ideal/24hs}}$$

Se interpreta: la depleción proteica según este índice se clasifica en normal: 90-100 %, leve: 89-75 %, moderada: 40-75 %, severa: < 40 %

Es un indicador de la masa total de nitrógeno. Refleja pues la proteína degradada. Se excreta por la orina en cantidad proporcional la cantidad de masa muscular. La excreción promedio de creatinina en jóvenes sanos es de 23 mgr/kg/día en varones y de 18 mgr/kg/día en mujeres. Su valor disminuye con la edad y se incrementa con infecciones agudas, en el politraumatizado y con la ingesta elevada de proteínas, presenta variaciones individuales diarias, carece de valor como parámetro nutricional, evolutivo y pronóstico en pacientes hipercatabólicos. No se suele utilizar en pacientes críticos.

- *El balance de nitrógeno: es el generado por la diferencia entre la ingesta y la excreción de nitrógeno. Evalúa el equilibrio entre la degradación proteica y la reposición endógena.*

$$\text{BN} = \text{Nitrógeno ingerido} - \text{Nitrógeno eliminado} + 4\text{gr.}$$

$$\text{Nitrógeno eliminado} = \text{urea g/l/24} \times 28/60$$

En el paciente crítico no es un buen parámetro de valoración nutricional, pero sí de seguimiento nutricional.

Su positividad no depende de la disponibilidad de nitrógeno, sino de la presencia de factores que hagan posible la síntesis proteica (cese de la fase aguda de la respuesta a la agresión).

- *La metil-histidina, aminoácido derivado de la proteína muscular. Su eliminación se realiza de forma inalterada por la orina, es por tanto un parámetro de medición del metabolismo muscular proteico.*

Sus valores aumentan en situación de hípercatabolismo, infección y cirugía y disminuye en ancianos y desnutridos. Es un excelente parámetro nutricional en la degradación muscular en el paciente crítico.

*La medición de la pérdida o recuperación de **la proteína visceral** es muy importante, como ya se ha comentado anteriormente, a nivel hospitalario, proteína ligada al retinol, prealbúmina, transferrina, albúmina, somatomedina.....ya que las proteínas de fase aguda (proteínas de síntesis hepática), cuya producción aumenta con la agresión, poseen una escasa especificidad como parámetro nutricional y pronóstico, pero su determinación es útil como parámetro de seguimiento y como índice en la intensidad de la respuesta metabólica, se elevan por estímulo de las citoquinas.*

El colesterol, es un parámetro inespecífico de desnutrición. Su disminución, se asocia con la intensidad de la agresión. Su utilización en UCI, está también muy limitada.

*La **respuesta inmunitaria** requiere un estado nutricional normal. Algunos estudios han establecido una relación entre la desnutrición con alta frecuencia de enfermedades infecciosas y la disminución de los factores inmunitarios y entre la carencia de nutrientes específicos y la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular.*

*El **recuento de linfocitos** en sangre periférica: en depleción proteica el recuento de linfocitos está reducido y esta linfopenia ha sido repetidamente correlacionada con*

morbimortalidad aumentada en pacientes hospitalizados. El recuento total de linfocitos, se calcula multiplicando los glóbulos blancos por el diferencial para linfocitos

El recuento total de linfocitos= % leucocitos x % linfocitos. El rango normal para el recuento total de linfocitos está entre 2000 y 3500 células por milímetro cúbico. Se interpreta: < 1800 células/mm³ es ya indicativo de alteración, < 1200 células/mm³ indica linfocitopenia severa con morbimortalidad alta.

2.2.- La vitamina B₆

En 1936 György distinguió entre la vitamina cianocobalamina (vitamina B₁₂) y el factor hidrosoluble cuya deficiencia era la causa de la acrodinia (dermatitis descubierta en ratas), la vitamina B₆.

En 1939 Harris y Folker elucidaron la estructura de la vitamina B₆.

En 1945 Snell identificó otras 2 formas de la vitamina: piridoxal y piridoxamina.

La forma sintética de la vitamina que se usa como suplemento en la dieta es el clorhidrato de piridoxina. En la ingesta de alimentos, el piridoxal se disocia de la proteína y se absorbe como forma libre. En el hígado se transforma en su mayor parte en fosfato de piridoxal, mientras que el resto se encuentra en forma de fosfato de piridoxamina. La vitamina B₆ se almacena como PLP en pequeñas cantidades en todos los tejidos. En el tejido muscular, el 90 % se encuentra como PLP en la glucógenofosforilasa. La vitamina B₆ se oxida a ácido piridóxico, el cual se excreta a través de la orina (Figura 10)

2.1.1- Su biodisponibilidad (vitamina B₆)

El término biodisponibilidad aplicado a las vitaminas puede definirse como la cantidad de vitamina ingerida que es absorbida a nivel intestinal y es utilizada por el

organismo. La biodisponibilidad no debe confundirse con el contenido en vitamina del alimento (Ball, 1999).

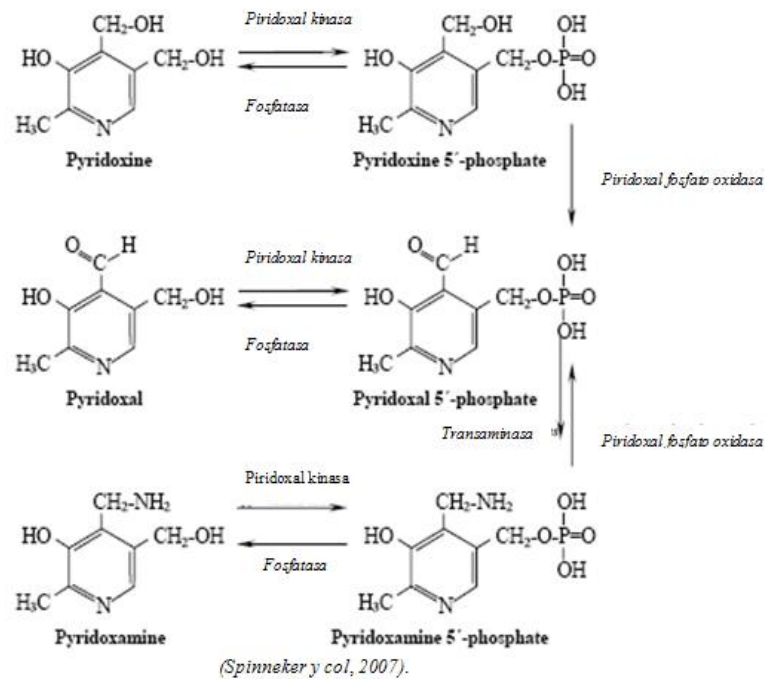


Figura 10. La interconversión metabólica de piridoxina, piridoxal y piridoxamina y sus respectivos ésteres fosfato (modificado por Bässler, 2002) (Spinneker y col., 2007).

La biodisponibilidad depende de la forma química del nutriente, de la matriz del alimento, de otros componentes de la dieta, del estatus nutricional del individuo y de posibles patologías (Hernández y col., 1999).

La biodisponibilidad de la vitamina B₆ se define como el porcentaje de vitamina dosificado en un producto que entra a formar parte de la circulación sistémica en su forma activa tras la ingesta. Sabemos que las vitaminas son componentes esenciales en el ser humano, es por esto que es de gran importancia lograr la máxima absorción de la dosis suministrada a través de los componentes de la dieta, sea cual sea la forma en que se encuentre la vitamina.

La vitamina B₆ está constituida por tres compuestos relacionados química, metabólica y funcionalmente: piridoxina, piridoxal y piridoxamina, los cuales se

interconvierten biológicamente con facilidad en la forma biológicamente activa de la vitamina (fosfato de piridoxal o PLP). Esta reacción es catalizada por la enzima quinasa de piridoxal.

*Sabemos que con el nombre general de vitamina B₆ se denominan compuestos derivados de la 2-metil-3-hidroxi-5-hidroximetilpiridina, que al igual que los fosfatos de estos compuestos, se conocen como **vitámeros** (compuestos con la misma actividad vitamínica): alcohol piridoxina (2-metil-3-hidroxi-4,5-bis-(hidroximetil)-piridina, aldehído piridoxal (3-hidroxi-5-hidroximetil)-2-metilisonicotinaldehído) y la piridoxina (2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetil-piridina).*

El fosfato de piridoxal (el vitámero más activo), se combina con sus proteínas a través de la unión de base de Schiff o aldimina, y dicha base participa en la química de casi todas las reacciones de estas vitaminas. El fosfato de piridoxal es una coenzima versátil que participa en las catálisis de varias reacciones importantes del metabolismo de los aminoácidos, conocidas como: transaminación, descarboxilación y racemización. Al mismo tiempo actúa como grupo prostético, (íntimamente unido), de cierto número de enzimas que catalizan diversas reacciones.

Los vitámeros de la vitamina B₆ penetran en la célula intestinal por difusión pasiva y son fosforilados y desfosforilados, pasando a la sangre, y de esta a los tejidos, también por difusión. En los tejidos tienen lugar procesos de fosforilación que impiden la salida de la vitamina, con excepción de las aminotransferasas que pueden utilizar tanto fosfato de piridoxal como fosfato de piridoxina, todas las enzimas dependientes de la vitamina B₆ requieren fosfato de piridoxal, por lo que otros vitámeros deben convertirse a esta forma en el organismo (Melo y col., 2004).

El mecanismo de acción del fosfato de piridoxal parece consistir en la formación de una aldimina (base de Schiff entre el aminoácido sustrato y el grupo aldehído del mismo fosfato) con eliminación de una molécula de agua. El nitrógeno del anillo de piridina actúa como sumidero de electrones, formándose carbaniones que se estabilizan al proporcionar el anillo una extensa deslocalización de carga, lo que explica la alta eficacia del fosfato de piridoxal como catalizador y tras ello se forma

una imina, producto que se hidroliza. El tipo de imina determina la especificidad de la apoenzima, que cataliza así reacciones de racemización, descarboxilación, desaminación y otras reacciones en la cadena lateral del aminoácido sustrato (Melo y col., 2004).

El análogo más estable y más usual en las preparaciones farmacéuticas es la piridoxina en forma de dímero (C₈ H₁₁ NO₃•HCl). Se puede presentar en forma de sal como clorhidrato de piridoxina, un compuesto cristalino relativamente estable al aire y a la luz, sus disoluciones acuosas son estables a pH < 5 e inestables a pH ≥ 6,8 (Korolkovas y col., 1983).

Los alimentos de origen animal contienen mayoritariamente piridoxamina y piridoxal, las cuales presentan una biodisponibilidad aproximada del 75 %, las cuales se aproximan al 100 % en algunos alimentos (Sardinas: 0,96 mg/100g de porción comestible del producto, nueces: 0,73 mg/100g de porción comestible del producto).

La vitamina B₆ en alimentos de origen vegetal consiste principalmente en piridoxina, siendo un importante porcentaje de la vitamina en vegetales glicosilada. Siendo piridoxina 5' β D glucósido, el principal vitámero (compuesto con la misma actividad vitamínica) de la vitamina que encontramos en estos alimentos. El análisis de varios estudios sobre composición de dietas variadas, indicaron que las formas glicosiladas de la vitamina B₆ constituyen aproximadamente un 15 % del total de la vitamina (Gregory, 1998).

En dichas formas glicosiladas de la vitamina B₆, su biodisponibilidad depende principalmente del alcance de la hidrólisis enzimática, la cual limita la utilización de la forma glicosilada (Ink y col., 1984). Este efecto es más notable en ratas que en humanos por la importante hidrólisis que sufren las formas glicosiladas en humanos y como consecuencia encontramos menores concentraciones in vivo de estas formas de la vitamina.

Kabir y col. (1983), encontraron que la biodisponibilidad total de la vitamina B₆ en alimentos fue inversamente proporcional al porcentaje de compuestos glicosilados de la vitamina en esos alimentos. Estudios *in Vitro* (Gregory y col., 1991) indican que piridoxina 5'β D glucósido no inhibe la conversión de las formas dietéticas de la vitamina B₆ a piridoxal fosfato (Nakano, 1997).

En las vitaminas hidrosolubles, salvo vitamina cianocobalamina, la excreción urinaria de las mismas o de sus metabolitos, se utiliza mayoritariamente para determinar la biodisponibilidad de estas vitaminas. En el caso de la vitamina B₆ sólo una pequeña fracción es excretada de forma inalterada en orina (Rabinowitz y col., 1949), informaron que la excreción urinaria de ácido 4-piridóxico (principal metabolito de la vitamina), es directamente proporcional a la cantidad de piridoxina consumida y por tanto la excreción urinaria del ácido 4-piridóxico informa de la cantidad de vitamina eliminada (National Research Council, 1976).

A continuación vemos varios parámetros que influyen en los niveles plasmáticos de PLP (Tabla 22).

	Varios parámetros	Niveles en plasma-PLP
Nutrición	↑vitamina B ₆	↓
	↑proteína	↓
	↑glucosa	↓
	↓biodisponibilidad	↓
Fisiología	↑actividad física	↑
	↑edad	↓
	embarazo	↓
	↑actividad fosfatasa alcalina	↓
	fumar	↓
	hipofosfatasa	↑

Tabla 22. Algunos parámetros que influyen en la concentración de PLP, (modificación posterior a Leklem, 1994).

2.2.2.- Vías de biosíntesis de la vitamina B₆

Se han descrito diferentes vías para la biosíntesis de la vitamina B₆ (Figura 11). Las vías anabólicas “de novo”: 1. **Deoxyxylosa 5'fosfato (DXP) vía dependiente**, presente en eubacterias como *E.coli*. Esta vía requiere de la acción de PdxJ y PdxA (proteínas sintasa que utilizan 4-fosfohidroxi-L-treonina (4HPT) y DXP, los cuales son precursores de la biosíntesis de isoprenoides y tiamina, respectivamente, como sustrato para formar (PNP)). PdxA cataliza la oxidación de 4HPT a 3-amino-1-hidroxiacetona-1-fosfato (AMAP) y PdxJ forma PNP con los intermediarios AMAP y DXP. PNP es oxidado a PLP, la forma biocatalíticamente activa de la vitamina B₆ por la enzima PdxH a través de la vía de rescate o salvamento. 2. **Deoxyxylosa 5'fosfato (DXP) vía independiente**, en bacterias, Archaea y Eucarya. Esta vía utiliza dos proteínas PDX 1 y PDX2, proteínas sintasa que directamente sintetizan PLP procedente de ribosa 5' fosfato o ribulosa 5'fosfato en combinación con gliceraldehido 3'fosfato o dihidroxiacetona fosfato y glutamina. PDX2, actúa como glutaminasa, la cual desamina glutamina a glutamato, aportando nitrógeno para el heterociclo PLP y PDX1 organiza el cierre final del anillo.

La mayoría de los organismos también tienen una vía de rescate o recuperación que convierte a los diferentes vitámeros de la vitamina en PLP. La vía (estudiada en *E.coli*) donde se observa que mediante la acción de 2 quinzasas distintas puede fosforilar PN, PL y PM en sus respectivas formas 5'fosfato. PdxY actúa sobre PL, mientras que PdxK puede utilizar las 3 formas no fosforiladas de la vitamina como sustratos, (no obstante, muchos eucariotas tienen una sola quinasa). Al contrario que las quinzasas, se encuentra en *E.coli* una sola oxidasa, PdxH, que oxida las formas fosforiladas de PNP y PMP a PLP.

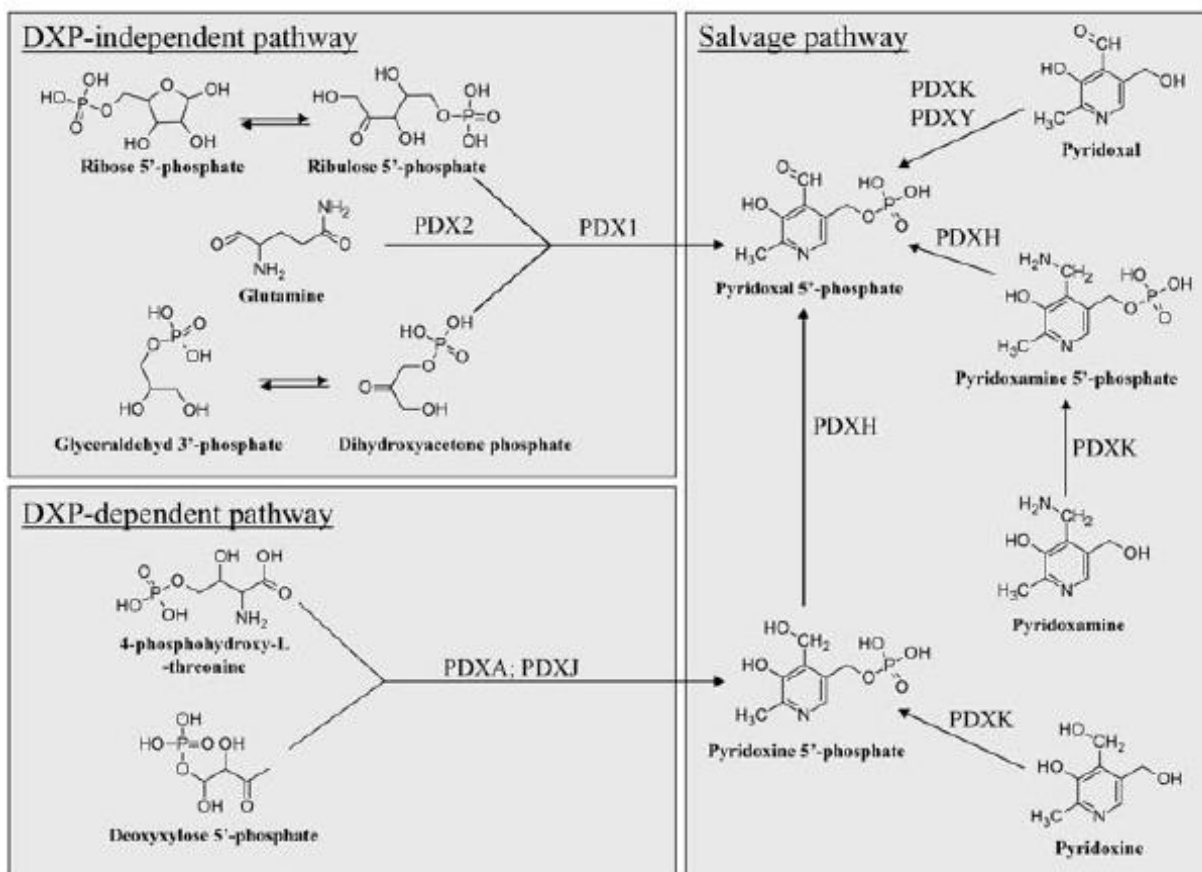


Figura 11. Síntesis de la vitamina B₆ (Mooney y col., 2009).

En los seres humanos se carece de la maquinaria enzimática para la síntesis de novo de la vitamina y se basan en la ingesta dietética para la absorción de la vitamina B₆ (Hellmann y col., 2010).

Los mamíferos no pueden sintetizar PLP de novo y requieren de los precursores de la vitamina B₆, piridoxal, piridoxamina y piridoxina de la dieta. La piridoxal quinasa (PLK), cataliza la reacción de fosforilación ATP-dependiente de los precursores de la vitamina B₆ y desempeña un papel esencial en la formación de la forma biológicamente activa de la vitamina PLP (McCormick y col., 1961), una vez transcurrida esta reacción PLK no libera al PLP directamente, sino que interactúa con las enzimas PLP-dependientes evitando así la hidrólisis prematura del PLP, por otro lado la amplia especificidad de sustrato, HPLK (piridoxal quinasa en humanos), puede ser inhibida por algunos medicamentos como teofilina y progabide (estimulante del sistema nervioso central y broncodilatador) y antiepiléptico, respectivamente), lo cual se

traduce en deficiencia de la vitamina B₆ y efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central (Laine-Cessac y col., 1997). Algunos medicamentos (por otro lado), pueden estimular la actividad de PLK. Se encontraron datos que indican que cantidades suprafiológicas ejercen un control sobre la proliferación y actividad antitumoral (Vermeersch y col., 2004). Es por lo que HPLK es considerado blanco potencial para los agentes farmacológicos.

En el organismo el PLP se sintetiza inicialmente en el hígado y luego se libera al torrente sanguíneo asociado a la albúmina. En la circulación el PLP es desfosforilado por fosfatasas asociadas a la membrana, para entrar en las células diana y luego volver a convertirse en PLP por PLK intracelular (Lumeng L, y col., 1978; Merrill y col., 1984).

El catabolismo de la vitamina B₆ también es un importante aspecto para la homeostasis celular de la misma. El paso crítico lo representa la desfosforilación de PLP/PMP/ PNP, porque este paso representa un mayor control para el pool de las formas biodisponibles de la vitamina B₆ (cofactor). Se informa de desfosforilaciones inespecíficas de PLP/PMP/PNP por fosfatasas alcalinas y ácidas. Sin embargo en varios organismos se ha visto a vitaminas fosforiladas como sustrato. Actualmente la mejor caracterizada es la fosfatasa piridoxal en humanos (PLPP). Requiere Mg²⁺ para su funcionamiento y se expresa principalmente en hígado y cerebro. PLPP tiene más afinidad por PLP, seguida de PNP y PMP. Es inhibida por fosfato inorgánico y débilmente por el propio PL (Mooney y col., 2009).

2.2.3.- Funciones de la vitamina B₆

Vitamina B₆ como molécula antioxidante

En la protección de las células contra la oxidación, todos los niveles de defensa antioxidantes (enzimas, moléculas secuestrantes de electrones y nutrientes), deben actuar en conjunto para formar un sistema integrado contra los efectos nocivos de los

radicales. La dieta es la mayor fuente de nutrientes que contienen propiedades antioxidantes o son elementos para la síntesis de enzimas antioxidantes.

Los radicales son intermedios necesarios en la normalidad de las reacciones bioquímicas. Sin embargo, cuando se generan en exceso o de forma no controlada pueden causar graves daños en la célula, debido a que los radicales tienen gran reactividad (electrones desapareados).

En el organismo existe un equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y los sistemas de defensa antioxidante, si dicho equilibrio se descompensa a favor de las especies reactivas de oxígeno se produce el denominado estrés oxidativo.

Restablecer la capacidad antioxidante del organismo es una estrategia terapéutica en el tratamiento del paciente crítico. No obstante el aporte adecuado de nutrientes antioxidantes en estos pacientes (dadas sus condiciones patológicas especiales que varían considerablemente por la situación clínica, y tanto el uso habitual de fármacos como el estado nutricional pueden modificar los requerimientos) sigue siendo un desafío para futuras investigaciones (Mooney y col., 2009).

La vitamina B₆ también puede ser convertida en un compuesto biológicamente inactivo por reacciones con los radicales libres. Los radicales hidroxilos generados durante la degradación del ácido ascórbico pueden atacar directamente la posición C⁶ de PN para formar el 6-hidroxiderivado, presumiblemente esta reacción puede ocurrir con todas las formas de la vitamina. La hidroxipiridoxina carece de la actividad de la vitamina B₆ (Fennema, 1996).

La piridoxina, aunque no esté clasificada como un compuesto antioxidante, se ha demostrado recientemente, que tiene propiedades antioxidantes importantes. Se sugirió que este efecto (antioxidante de la vitamina), podría estar relacionado con posibles actividades coenzimáticas de la propia vitamina, aunque los mecanismos antioxidantes no son del todo claros. Se ha observado a través de mutaciones de hongos y levaduras (deficientes en la biosíntesis de piridoxina) ser sensibles a las Especies

Reactivas de Oxígeno (ROS), tales como oxígeno singlete (1O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Se identificaron en el fitopatógeno *Cercospora nicotianae*, cepas mutantes especialmente vulnerables a su propia toxina (un fotosensibilizante que produce oxígeno singlete y superóxido), la clonación de los genes mutados indicó que los hongos mutados fueron afectados en el gen que codifica *pdx1* ortólogo (dependiente de PLP) (Mooney y col., 2009). Lo que nos sugiere que la vitamina B₆ y sus derivados están involucrados en la reducción del estrés oxidativo.

En eucariotas, se ha visto que la resistencia al estrés oxidativo implica la participación de piridoxina en la “desaparición” de la especie oxígeno singlete, por lo que la piridoxina actuaría como antioxidante. Se encontró en estas pruebas a la piridoxina como la más reactiva de las formas de la vitamina B₆ (piridoxina, piridoxal, piridoxamina), 2 veces más eficaz que el piridoxal 5'-fosfato y tan eficaz como la vitamina E. La piridoxina y, aún más, piridoxal, también han demostrado ser eficientes como antioxidantes, al “eliminar” al radical superóxido en ensayos *in Vitro*, y para evitar la peroxidación lipídica.

En estudios realizados (Matxain y col., 2009), se observa que el mecanismo de acción antioxidante de piridoxina es por interacción con los radicales $OH\cdot$, $\cdot OOH$, y $\cdot O_2$, y se llegó a la conclusión de que la reacción más probable es la eliminación del H del C8 o C9 por el radical hidroxilo, que es el que capta el H y forma moléculas de H_2O .

Así piridoxina puede ser muy eficaz frente a radical hidroxilo, con una capacidad de barrido de hasta ocho moléculas de $\cdot OH$. Esto indica la elevada actividad antioxidante de esta vitamina, y explica la razón por la que se observó que la actividad antioxidante de piridoxina es tan alta como la vitamina E y C. La importancia de la vitamina B₆ como antioxidante en el organismo puede por lo tanto, haber sido subestimada (Matxain y col., 2009).

Vitamina B₆ como catalizadora

Las propiedades de los electrones de la piridoxina habilitan a la holoenzima de la que piridoxina forma parte como coenzima, para la reacción catalítica que lleva a cabo la enzima mediante la formación de la base de Schiff, mediante la unión de un grupo α -amino de un aminoácido y un grupo carbonilo de PLP. Sabemos que una imina es un grupo funcional o compuesto orgánico con estructura general $RR'C=NR''$ donde R'' puede ser un H o un grupo orgánico, siendo en este último caso conocida también como base de Schiff.

El mecanismo de formación de la imina, de manera simplificada, comienza con la adición nucleófila de la amina sobre el carbonilo electrófilo del aldehído o cetona, formándose un hemiaminal como intermedio, el cual a continuación pierde una molécula de agua para conducir a la imina (Figura 12).

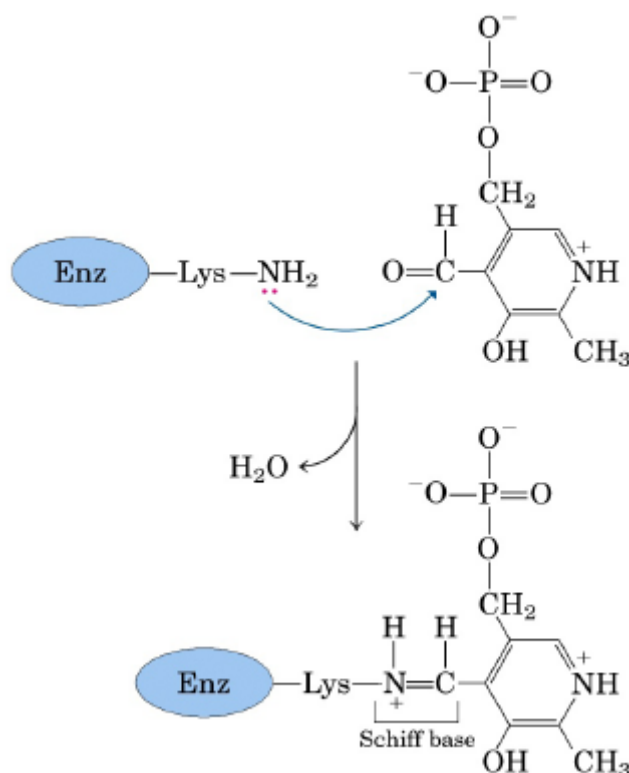


Figura 12. Mecanismo de formación de la base de Schiff

En relación al metabolismo de aminoácidos, el PLP está envuelto en: transaminación de aminoácidos a cetoácidos (utilizados en la gluconeogénesis), formación de ácido α -aminolevulinico (un precursor de grupo hemo), como coenzima de serinpalmitil α transferasa (implicado en síntesis de esfingomielina), descarboxilación de L-aminoácidos (para producir aminas que funcionan como neurotransmisores, hormonas o aminas biogénicas).

En enzimas PLP-dependientes, el PLP está unido covalentemente al grupo ϵ -amino de un residuo de lisina situado en el centro activo de la enzima. Se sugiere que se inicia por la formación de un intermediario (diamina), entre el átomo del carbono del aldehído de PLP y un grupo amino del sustrato, seguido de una rápida degradación y formación de una aldimina (base de Schiff) entre el PLP y el sustrato, causando la liberación de los residuos de lisina de la enzima PLP-dependiente. A partir de este punto las reacciones posteriores (metabolismo de aminoácidos), dependen de la participación de enzimas que orientan y modulan los próximos pasos que conducen por ejemplo a la racemización, β , γ eliminaciones... (Hellmann y col., 2010).

Vitamina B₆ y su implicación en el sistema nervioso

Las enzimas piridoxina dependientes se dividen en dos categorías: transaminasas y L-aminoácido descarboxilasa. Los pasos PLP-dependientes cruciales en la síntesis de varios neurotransmisores: la descarboxilación enzimática de 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) a dopamina, la conversión de triptófano a ácido nítrico y serotonina y la conversión de ácido glutámico a ácido γ -amino butírico (GABA).

Otra ruta metabólica importante es la transferencia de un carbono. Normalmente los grupos metilo se obtienen de la serina, y se transfieren al tetrahidrofolato (THF) dando (5,10-metilen-tetrahidrofolato). Esta reacción es catalizada por la serin hidroximetil transferasa (SHMT), una enzima dependiente de PLP. El 5,10-metilen-THF se utiliza posteriormente como donante de metilo para la síntesis de purinas y timidilato (para la síntesis de ácido nucleico) o metionina (para síntesis de proteínas o metilaciones biológicas), una proporción considerable de

metionina es activada por ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM) que sirve principalmente como donante universal de metilo en variedad de reacciones. En el cerebro, por ej., las metilaciones SAM-dependientes son extensas y los productos de estas reacciones incluyen varios neurotransmisores como catecolaminas, fosfolípidos y mielina.

Asociación de la vitamina B₆ con la homocisteína (Hcy)

La homocisteína, aminoácido no proteico, formado en el ciclo metabólico de la metionina, que interviene en procesos de metilación. En dicho ciclo metabólico están implicadas las vitaminas, cianocobalamina, riboflavina, ácido fólico y vitamina B₆. La deficiencia absoluta o relativa de alguna o varias de estas vitaminas determinan la elevación de los niveles de homocisteína, la cual es de interés creciente desde que altos niveles de Hcy se han relacionado con la enfermedad cardiovascular (CVD), deterioro cognitivo ó cáncer.

La vitamina B₆ participa en la ruta metabólica, como se ha mencionado anteriormente, de la Hcy (Figura 13), a través del metabolismo de la metionina, la cual cuando es requerida por el organismo, conlleva a la transulfuración de la Hcy, que consiste en la condensación de la Hcy con serina para formar cistationina, paso catalizado por cistationina β sintetasa, la cistationina se transforma en cisteína gracias a la cistationina liasa, ambas enzimas requieren PLP como cofactor. En caso de la metionina, la Hcy entra en la ruta de la remetilación que es un proceso dependiente de folato y vitamina B₁₂.

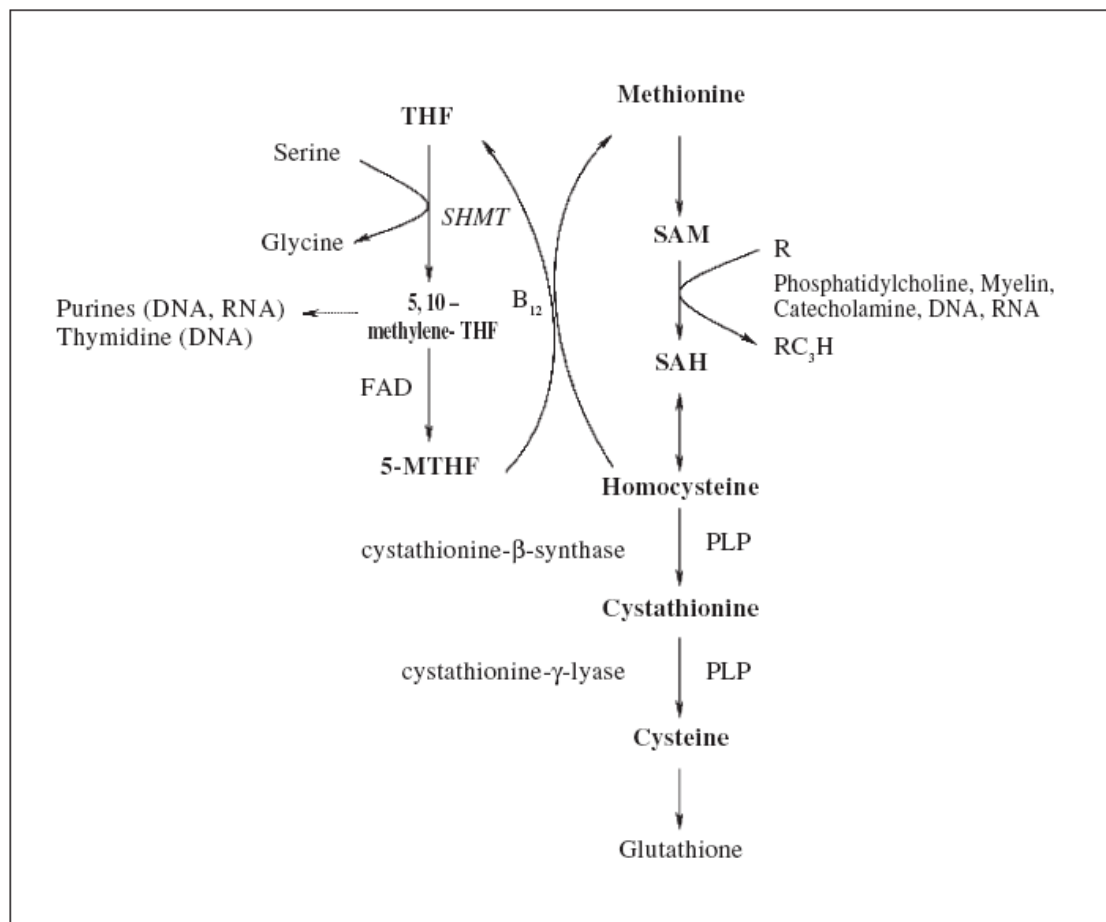


Figura 13. Metabolismo de la Hcy y formación de grupos metilo. Vitamina B₆ está implicada como coenzima PLP (Spinneker y col., 2007).

Las vitaminas tiamina y riboflavina (tras su entrada en la célula (riboflavina), se transforma por acción de flavokinasa y FAD sintetasa en flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin dinucleótido (FAD), son cofactores necesarios para muchas reacciones metabólicas de oxidorreducción, incluida la producción de energía)), están implicadas en metabolismo de metionina y homocisteína y pueden influir sobre la concentración plasmática de Hcy. La metionina puede ser catabolizada mediante la transaminación por descarboxilación oxidativa a 3-metiltiopropionato.

La TPP (tiamin pirofosfato, forma activa de la vitamina tiamina) (Mudd y col., 1995), es un cofactor en este proceso y puede contribuir a reducir los niveles plasmáticos de homocisteína total (tHcy) gracias a la reducción de los niveles de metionina (Franken y col., 1996). La riboflavina es precursor del FAD. Si el aporte de

riboflavina es inferior al recomendado, puede aumentar el riesgo de hiperhomocisteinemia. El FAD es cofactor del enzima 5,10 metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), que produce la forma activa del folato, el 5-metiltetrahidrofolato, necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina.

Se ha observado en bacterias, que la mutación de la MTHFR afecta a la cinética de disociación del FAD. Además, de que la MTHFR es el flavoenzima más sensible a las alteraciones del estatus en riboflavina. En personas sanas se ha demostrado que la baja ingesta de tiamina y riboflavina está asociada a la elevación de los niveles plasmáticos de tHcy (Stampfer y col., 1992; Jacques y col. 2001; Hustad y col., 2000).

Vitamina B₆ como coenzima de glucógeno fosforilasa

La mayoría de las enzimas PLP-dependientes se asocian con el metabolismo de aminoácidos, con la excepción de la glucógeno fosforilasa.

El piridoxal 5'-fosfato también participa en el metabolismo de la glucosa. En este caso, el grupo 5'-fosfato de PLP participa como un donante o aceptor de protones. La vitamina B₆, piridoxina o fosfato de piridoxal está unida a la glucógeno fosforilasa (la enzima que inicia la movilización de los depósitos de glucógeno formando glucosa-1-fosfato) (aunque la vitamina no es esencial para la actividad enzimática de la fosforilasa) y se ha observado que, en situaciones de deficiencia de la vitamina, puede disminuir la concentración del enzima en tejido muscular en un 60-70 % (y en menor magnitud en hígado).

Además, estudios de tolerancia a la glucosa realizados en mujeres, y en sujetos diabéticos, han puesto de relieve que la vitamina tiene efectos directos en el metabolismo de los hidratos de carbono: la administración de 100 mg de piridoxina por día resultó eficaz en la mejora de la tolerancia a la glucosa. Se cree que el mecanismo de tal efecto puede estar en relación con la capacidad de la vitamina B₆ para reducir la concentración de ácido xanturénico (metabolito del triptófano), que podría unirse a la insulina, reduciendo así la acción biológica de la hormona. (Martínez y col., 2006).

Vitamina B₆ en su papel modulador

Además de estas funciones, el PLP interactúa con diferentes proteínas y desempeña diferentes funciones, entre ellas la regulación de receptores de hormonas esteroides, la modulación de la afinidad de hemoglobina por el oxígeno o la inhibición de algún factor transcripcional.

Sabemos que la hemoglobina es un tetrámero compuesto por dos pares de cadenas polipeptídicas diferentes unidas cada una de ellas a un grupo hemo. La unión del oxígeno a la hemoglobina está mediada por un grupo prostético (hemo), que es la protoporfirina IX con un átomo de hierro (Fe^{+2}) en su centro. El paso inicial y a su vez limitante en la producción del grupo hemo lo constituye la condensación de succinil coenzima A (CoA) y glicina para formar ácido δ -aminolevulinico (la enzima ALA sintetasa) (en las mitocondrias), necesitando que la glicina sea activada por el fosfato de piridoxal (vitamina B₆) (Ferrandiz, 2001).

La forma fisiológicamente activa de la vitamina B₆, (PLP), aparte de su función como coenzima, actúa como modulador del receptor de la hormona esteroide mediando la expresión génica. En concreto, la elevación de PLP intracelular conduce a una disminución de la respuesta transcripcional de las hormonas glucocorticoides, andrógenos progesterona y estrógenos. Como ejemplo, la inducción de la aspartato aminotransferasa citosólica (cAspAT) en el hígado de la rata por hidrocortisona, es suprimido por la administración de piridoxina. La supresión de la inducción de cAspAT por piridoxina es causada por una disminución en la expresión del gen cAspAT, que se lleva a cabo mediante la inactivación de la unión del receptor glucocorticoide para el elemento sensible del glucocorticoide en la región reguladora del gen cAspAT.

La vitamina B₆ se ha encontrado que modula la expresión de genes no sólo para la hormona esteroide sensible o enzimas dependientes de PLP, sino también para los esteroides y proteínas PLP no relacionadas, como la albúmina sérica.

La expresión de los genes de albúmina resultó ser modulada por la vitamina B₆ a través de un nuevo mecanismo que implica la inactivación de tejido de factores de transcripción específicos, tales como HNF-1 o C/EBP, mediante la interacción directa con PLP en forma similar al receptor de glucocorticoides. La mejor expresión de genes de albúmina en el hígado por un mayor suministro de aminoácidos puede ser explicado por la elevada unión de HNF-1 y C/EBP a sus sitios de unión de ADN, causado por una disminución a nivel intracelular de PLP por aumento de aminoácidos. Estos resultados sugieren que la vitamina B₆ actúa como modulador fisiológico de la expresión génica añadir una nueva dimensión a la hasta ahora reconocida la función de la vitamina B₆ como cofactor de la acción enzimática (Oka, 2001).

Vitamina B₆ como antioxidante

Los radicales son necesarios en una serie de reacciones bioquímicas, sin embargo, cuando se generan en exceso o de forma no controlada, pueden causar graves daños a las células, dada su alta reactividad química (electrones desapareados) que explica no sólo sus actividades biológicas, sino también la forma en que infligen daños a las células, para proteger contra los efectos nocivos de los radicales, las moléculas antioxidantes son de gran importancia.

La falta de equilibrio en la actividad antioxidante-oxidante está involucrada en muchas patologías. La piridoxina, aunque no se ha clasificado como un compuesto antioxidante. Recientemente ha demostrado tener propiedades antioxidantes muy eficientes. Se sugirió que este efecto podría estar relacionado con posibles actividades coenzimáticas, aunque los mecanismos antioxidantes son inciertos. Se ha visto como hongos, y mutantes de levadura deficientes en la biosíntesis de piridoxina han demostrado ser sensibles a ROS, (especies reactivas de oxígeno) tales como oxígeno singlete, y el peróxido de hidrógeno. Esto sugiere que la vitamina y sus derivados están involucrados en la tolerancia al estrés por el organismo, especialmente en reducir el estrés oxidativo.

La piridoxina en estas pruebas se encuentra que es dos veces tan eficaz frente a los radicales libres como piridoxal 5'-fosfato y tan eficaz como la vitamina E, también frente a la peroxidación (Matxain y col., 2009).

Shen y col. (2010), investigaron en adulto sano la asociación del estatus de la vitamina B₆ (mediante la medida de PLP en plasma), con marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y de estrés oxidativo (en este estudio se utilizó el marcador de daño oxidativo del ADN, el 8 hidroxideoxiguanosina (8 OHdG)). Se observó que al aumentar la concentración de PLP en plasma, las concentraciones de la PCR y el 8 OHdG (medido en orina) disminuyen. Se llegó a la conclusión de que bajas concentraciones de vitamina B₆ en plasma están asociadas con la inflamación y el aumento del estrés oxidativo.

Vitamina B₆ y su papel en la genética

La forma fisiológicamente activa de la vitamina B₆, (PLP), actúa como modulador del receptor de la hormona esteroide mediante expresión génica. En concreto, la elevación intracelular de PLP conduce a una disminución de la respuesta transcripcional de las hormonas glucocorticoides, progesterona, andrógenos y estrógenos, por ejemplo, la inducción de aspartato aminotransferasa citosólica (cAspAT) en el hígado de la rata por hidrocortisona es reprimida por la administración de piridoxina. La supresión de cAspAT por la inducción de piridoxina es causada por una disminución en la expresión del gen de la cAspAT, que es provocado por la inactivación de la actividad del receptor a la respuesta glucocorticoide.

La vitamina B₆ también se ha visto que puede modular la expresión génica no sólo de receptores de hormonas esteroideas o de enzimas PLP dependientes, si no también en la albúmina sérica, a través de un nuevo mecanismo que implica la inactivación de factores de transcripción específicos de los tejidos como HNF-1 y C/EBP, por la interacción directa con el PLP de manera similar a su unión con los receptores glucocorticoides. El aumento de la expresión génica de la albúmina, se observa en el hígado por un incremento en el suministro de aminoácidos por la elevada

unión de HNF-1 y C/EBP a sus lugares de unión al ADN, causado por una disminución a nivel intracelular de PLP por aumento del nivel de aminoácidos (Oka, 2001).

Las enzimas PLP dependientes son muy diversas y las reacciones en las que intervienen representan el 4 % de todas las actividades catalíticas conocidas, por lo que muchas de ellas se están estudiando como posibles agentes terapéuticos (Hellmann y col., 2010).

El interés actual de la homocisteína se debe a un síndrome clínico, homocisteinuria (anormalidad en el crecimiento de los huesos largos, alteración del cristalino, enfermedad cardiovascular (Robinson, 1998), identificado hace más de 40 años. La homocisteinuria clásicamente se ha relacionado por una deficiencia de cistationina β sintasa (enzima piridoxina dependiente). Otros dos trastornos genéticos (deficiencia de la MTHFR (enzima riboflavina dependiente) y metionina sintasa (enzima cianocobalamina dependiente) también se relacionan con la homocisteinuria.

En los estudios genéticos sobre la prevalencia de una mutación en el gen MTHFR en pacientes enfermos se determinó y se comprobó que los individuos que tienen una sustitución de citosina por timina (que corresponde a un cambio de aminoácidos de alanina por valina) en la base 677 del gen, MTHFR ha disminuido su actividad enzimática y tHcy ha aumentado (Frosst y col., 1995). Los estudios genéticos de (Wald y col., 2001) son compatibles con los realizados por (Klerk y col., 2002) que en un metanálisis de mayor número de casos y controles (11.162 casos y 12.758 controles) han encontrado que los individuos con el genotipo MTHFR 677TT tienen un 16 % más de probabilidad enfermedad cardiovascular en comparación con personas con el genotipo CC.

El metabolito 5'-metilhidrofolato es sustrato para la enzima metionina sintasa (ácido fólico dependiente) para formar metionina. En estudios realizados en sujetos sanos han indicado que dosis de ácido fólico < 0,5 mg/d (alcanzables en gran medida por la dieta) son adecuados para disminuir tHcy. Wald y col. (2001), han encontrado que en pacientes con ECV dosis de 0,8 mg/d parecen ser necesarios para reducir las concentraciones de tHcy.

Además de 5'-metiltetrahidrofolato, la remetilación de la homocisteína a metionina requiere de la vitamina B₁₂ como cofactor de metionina sintasa. El efecto de la vitamina es considerado "menor" que el del ácido fólico en lo concerniente a la reducción de tHcy. Cistationina β sintasa (piridoxina) es la primera enzima en la vía transulfuración que descompone homocisteína a sulfato. El metanálisis publicado para los ensayos de disminución de homocisteína (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 1998) ha indicado que la vitamina (media de 16,5 mg/día) no presenta un efecto marcado en la disminución de la tHcy, es posible que sea debido a los efectos mucho mayores de ácido fólico y/o de vitamina B₁₂. El cosustrato de metionina sintasa, 5-metiltetrahidrofolato se regenera a través del ciclo del folato y la enzima MTHFR que requiere de FAD como grupo prostético. Además otra forma activa de la riboflavina (FMN) se requiere para la generación de piridoxal fosfato (cofactor de cistationina β sintasa) (Strain y col., 2004).

Varios estudios han predicho que las concentraciones de tHcy < 3 mmol/L o una reducción del 25 % sobre el valor promedio de tHcy (12 mmol/L) reduciría el riesgo de enfermedades cardíacas al 11-16 % y accidente cerebrovascular en un 19-24 %. A través de estudios genéticos otra línea importante de evidencia que apoya una relación causal entre la homocisteína elevada y enfermedades del corazón es la de la variante C677T en el gen que codifica para la enzima metabólica de folato, metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que es el más importante determinante genético de tHcy en la población general. La mutación en el genotipo TT de MTHFR normalmente afecta a cerca del 10 % de los individuos en todo el mundo. Los individuos con el genotipo TT han reducido la actividad de la MTHFR, que se traduce en deterioro de niveles de folato en el metabolismo y en elevados niveles de homocisteína.

Recientes metanálisis donde participan más de 25.000 casos han examinado el impacto sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares de esta variante genética y han demostrado encontrar un porcentaje significativamente más alto (14-21 %) de

riesgo de enfermedad cardíaca en personas con este polimorfismo en comparación con aquellos sin este polimorfismo (Klerk y col., 2002; Lewis y col., 2005).

La tendencia hacia mayor riesgo de enfermedad cardíaca entre los individuos con genotipo CC, CT o genotipo TT del gen defectuoso es coherente con el aumento en las concentraciones de tHcy que se encuentran típicamente entre los tres genotipos (como sería de esperar si hay una relación causal entre tHcy elevada y el riesgo de la enfermedad) (Frosst y col., 1995). Los individuos con el genotipo TT se consideran que han aumentado los requisitos dietéticos de folato en la base que tienen niveles más bajos de folato eritrocitario en comparación con aquellos sin esta variante genética (Molloy y col., 1997) y aumentan las concentraciones de tHcy en personas con menor nivel de folato. Además de ácido fólico, riboflavina (en su forma coenzimática FAD) se requiere como cofactor de la enzima MTHFR. La reducción de la actividad de la variante de la MTHFR, 677TT MTHFR se ha demostrado por el resultado de la pérdida accidental de su cofactor FAD (Yamada y col., 2001).

Se ha investigado en seres humanos la relación entre el estado de la riboflavina y la tHcy en individuos con genotipos MTHFR (Jacques y col., 2002; McNulty y col., 2002).

Resultados recientes muestran una respuesta genotipo-específica de tHcy-riboflavina, que confirman que la suplementación de riboflavina es un modificador independiente de tHcy en los individuos con el genotipo TT. Se observó un significativo descenso de tHcy en respuesta a la suplementación de riboflavina en individuos sanos con el genotipo TT, con niveles decrecientes hasta en un 22 % en general y de forma considerable (40 %) en los que tienen un estatus de riboflavina inferior al inicio del estudio (McNulty y col., 2006).

No hay respuesta a la intervención de suplementación de riboflavina sobre tHcy en los individuos con el genotipo CC o CT, a pesar de una mejora significativa en el estado de la riboflavina en ambos casos y en la selección de sujetos con estado de riboflavina subóptimo al inicio del estudio. La capacidad de respuesta de tHcy en

relación a los niveles de riboflavina es lo que es específica de las personas con el genotipo MTHFR 677TT y representa una nueva interacción gen-nutriente.

El folato es el principal determinante de tHcy, como se ha experimentado en los Estados Unidos desde su introducción (Jacques y col., 1999), no cabe duda de que la fortificación con ácido fólico, si se introduce en una población, tendría un importante efecto de disminución de las concentraciones de tHcy con independencia del genotipo.

Las vitaminas B₁₂ y B₆, también juegan papeles clave en el metabolismo de la homocisteína, pruebas que demuestran que las vitaminas pueden ser determinantes importantes de tHcy, sobre todo cuando el nivel de folato se ha optimizado (Quinlivan y col., 2002; McKinley y col., 2001; McNulty y col., 2008).

Otras posibles aplicaciones de la vitamina B₆

Se sugirió que el papel de la vitamina B₆ en la reducción de la presión arterial podría estar relacionado con los niveles en sangre de aldehídos, compuestos altamente reactivos que posiblemente mediante la unión a grupos sulfhidrilo de las proteínas de membrana activan los canales de Ca⁺² y el consiguiente aumento de Ca libre citosólico en sangre, que en última instancia conduce a un aumento de la resistencia periférica y la presión arterial.

El tratamiento con N-acetil cisteína, se ha visto en estudios realizados en ratas (Vasdev y col., 1999) que puede actuar normalizando la presión arterial, muy probablemente porque el aminoácido compite con las proteínas de membrana por la reacción con los aldehídos, causando una reducción del flujo de Ca⁺². Además está bien establecido que el acetaldehído es perjudicial para la estabilidad del PLP. Sin embargo es curioso que PLP se requiera para la biosíntesis de dopamina, un vasopresor que estimula la contracción del tejido muscular de capilares y arterias (Hellmann y col., 2010).

El PLP ejerce un papel en el transporte intracelular del calcio, es un antagonista de los receptores de la tensión mediada en los canales de calcio tipo L y el receptor purinérgico ATP mediado por flujos purinérgicos influenciados por la afluencia de calcio intracelular (Dakshinamurti y col., 2001). El canal lento tipo L, es la principal vía por la cual los iones (Ca^{2+}) entran en la célula durante la excitación para la ionización y la regulación de la fuerza de contracción de la musculatura cardíaca y esquelética.

SHMT (Serina hidroximetiltransferasa), la cual es enzima PLP dependiente, cataliza la formación de glicina (fuente de carbono y nitrógeno para la síntesis de purinas) y metileno tetrahidrofolato (fuente de carbono directa para la síntesis de timidilato (pirimidina) y una fuente de carbono indirecta para la síntesis de purinas), ambos importantes precursores para la síntesis de nucleótidos.

El aumento de la síntesis de serina en las células cancerosas se debe a su utilización preferente para el suministro de los precursores de los nucleótidos. Snell, y col. (1987), consideran que la importancia del metabolismo de la serina para la replicación de las células cancerosas destaca por su mayor capacidad de sintetizar la serina de novo en lugar de basarse en la captación de este aminoácido en el líquido extracelular. La serina hidroximetiltransferasa puede ser considerada un objetivo principal para el diseño de fármacos para la quimioterapia.

SHMT es una de las tres enzimas que participan en el ciclo de síntesis del timidilato y es de destacar que las otras dos enzimas del ciclo han sido un objetivo importante para la formación de agentes quimioterapéuticos de aplicación clínica. Sintasa timidilato es el objetivo del fármaco 5'-fluorouracilo, y dihidrofolato reductasa el objetivo de metotrexato. SHMT tiene la ventaja de que la inhibición de la misma no sólo interfiere con la síntesis de la pirimidina y timidilato, sino también con la formación de glicina.

La inhibición de la síntesis de ADN implica el bloqueo simultáneo de las dos vías (que implican a las dos enzimas anteriores) y daría lugar a una combinación del

efecto de la quimioterapia y el de un agente inhibidor único. Tipos de inhibidores que pueden ser útiles dirigidos a la serina hidroximetiltransferasa incluiría a los antimetabolitos análogos de ácido fólico o serina. Antimetabolitos de la vitamina B₆, tales como D-cicloserina o 4-vinilpiridoxal, han demostrado ser inhibidores de la enzima in Vivo.

Señalar que es poco probable que un inhibidor de la serina hidroximetiltransferasa, (sólo), pueda ser clínicamente útil en la obtención de una remisión completa en el tratamiento de tumores. En la proliferación celular de los cánceres humanos, como en otras neoplasias, que implica el aumento de las actividades de las vías de novo y de rescate para la biosíntesis de nucleótidos, el enfoque más racional y que pueda ser beneficioso para la clínica es una combinación de quimioterapia y la participación antimetabolitos y de los inhibidores de transportadores de nucleótidos en la vía de salvamento (Snell y col., 1987) (Figura 14).

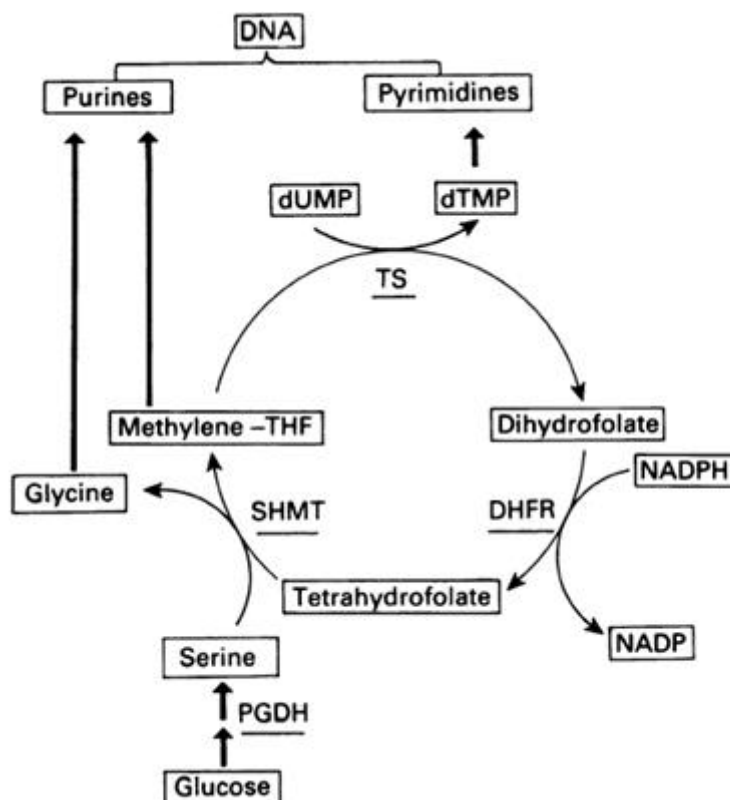


Figura 14. El papel del metabolismo de la serina en la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Las enzimas implicadas son: TS (timidilato sintasa), DHFR (dihidrofolato reductasa), SHMT (serin hidroximetil transferasa), en la síntesis del ciclo de timidilato y PGDH (3-fosfoglicerato deshidrogenasa) en la biosíntesis de la ruta que conduce a la formación de la glicolisis y serina (Snell y col., 1987).

El folato (5'-metiltetrahidrofolato) proporciona el grupo metilo para la conversión de metionina a S-adenosilmetionina (SAM), el principal donante de grupos metilo para la mayoría de las reacciones metiltransferasa, cuando los niveles de folato son bajos, el SAM se agota, dando lugar a una reducción en la metilación de la citosina en el ADN, por lo tanto, la deficiencia de folato puede disminuir la metilación del ADN y con ello, aumentar la transcripción de genes y rotura de cadenas de ADN, y puede afectar la reparación del ADN dando lugar a mutaciones genéticas o a la manifestación de la apoptosis (Wainfan y col., 1992; Pogribny y col., 1995). SAM también está envuelto en la metilación de proteínas, fosfolípidos y neurotransmisores (Mudd y col., 1995).

Algunas consecuencias de las deficiencias en SAM, irradian más allá de efectos sobre el ADN solo. La deficiencia de folato también podría tener efectos nocivos en las

células, permitiendo la acumulación de homocisteína, una sustancia potencialmente tóxica producida por desmetilación de metionina. El exceso de homocisteína es liberado de los tejidos extrahepáticos que no tienen la vía de transulfuración completa y ha sido incorporada por el hígado para su remetilación a metionina. La homocisteinuria se produce por la acumulación patológica de homocisteína.

El sistema nervioso puede ser especialmente sensible a la homocisteína extracelular, ya que promueve la excitotoxicidad (proceso patológico por el cual las neuronas son dañadas y destruidas por las sobreactivaciones de receptores del neurotransmisor excitatorio glutamato) a través de la estimulación de los receptores NMDA (receptor del sistema nervioso) y los daños neuronales al ADN, lo que desencadenó la apoptosis neuronal (Ho y col., 2002; Kruman y col., 2000). Homocisteína puede ser convertida a cistationina por la actividad de la enzima cistationina β sintasa (CBS).

La acción de la CBS puede incrementar los niveles del antioxidante glutathion (Djurhuus y col, 1989), en un posible mecanismo compensatorio que contrarresta el potencial daño oxidativo resultante del aumento de Hcy (Mosharov y col., 2000).

La homocisteína potencia la neurotoxicidad del glutamato, y la toxicidad de homocisteína es en sí misma atenuado por los antagonistas de los receptores de glutamato (los receptores metabotrópicos) que forman estructuras complejas que unen el exterior de la célula con enzimas en el interior de la célula que afectan el metabolismo celular o también se pueden definir como: receptores que pueden atravesar la membrana celular por medio de sus dominios transmembranales, su cadena de aminoácidos culmina con un grupo amino en el exterior (que facilita la unión con el neurotransmisor) y un grupo carboxilo en el interior que permite la unión a la proteína G la cual sirve de enlace entre interacción del receptor con el neurotransmisor y una cascada de enzimas o segundos mensajeros en el interior de la neurona.

Los receptores transmembranales son llamados también metabotrópicos por estar implicados en la regulación de varios procesos fisiológicos y patológicos que incluyen la plasticidad sináptica y la fabricación de proteínas indispensables para el funcionamiento y supervivencia celular (Mattson y col., 2003).

Los aldehídos se forman en pequeñas cantidades en los tejidos animales en condiciones fisiológicas (Schauenstein y col., 1979). Los niveles elevados en tejido se ha demostrado que producen de forma espontánea hipertensión de forma espontánea (Vasdev y col., 1996). El exceso de aldehídos, en particular el acetaldehído, se ha demostrado que agotan a la vitamina B₆ en alcohólicos crónicos. El acetaldehído acelera la degradación de piridoxal 5'fosfato (Lumeng y col., 1978).

Se ha sugerido que el exceso de aldehídos endógenos tienen un importante papel en la hipertensión mediante la unión de grupos sulfhidrilo a proteínas de membrana, alterando los canales de Ca²⁺, el aumento de calcio citosólico libre, la resistencia vascular periférica y la presión arterial (Vasdev y col., 1997). El tratamiento con N-acetil cisteína, un análogo del aminoácido cisteína, normaliza la presión arterial y los cambios asociados a la espontánea hipertensión en ratas. N-acetil cisteína protege contra el exceso de toxicidad del aldehído al unirse con aldehídos para formar compuestos relativamente no tóxicos, que pueden ser excretados (Meister y col., 1986).

En el siguiente estudio se informa que la suplementación de la vitamina B₆ (20 veces RDA) en la dieta atenúa la hipertensión y cambios adversos asociados a SHRS (Spontaneously Hypertensive Rats). Sugieren que este efecto antihipertensivo de la vitamina B₆ es producido por: 1. La excreción aumentada del exceso de aldehídos, por facilitar la producción de aldehídos unidos a compuestos como cisteína y 2. La disminución de la producción de aldehídos a través del metabolismo de la glucosa. La reducción de aldehídos a lo largo de la presión arterial con suplementos de vitamina B₆ apoya esta hipótesis e indica que los aldehídos elevados son la causa de la hipertensión en estos animales. Aldehídos reaccionan no enzimáticamente con los grupos sulfhidrilo y amino de las proteínas e inhiben su función. Los canales de Ca²⁺ se distribuyen en

todo el sistema circulatorio y regulan la tensión del músculo liso arterial y el tono mediante el control (Ca^{2+} citosólico) (Franco-Obregon y col., 1995).

La hipótesis de que aldehídos pueden ser la causa de esta hipertensión y que la cisteína exógena puede prevenirla. Además de su aporte dietético la cisteína también es sintetizada metabólicamente procedente de la dieta (a partir de metionina).

Si la dieta proporciona suficiente fuentes de metionina, no es necesario adicionar la dieta con cisteína para la síntesis de proteínas y glutatión y para la detoxificación de aldehídos. En la síntesis endógena de cisteína, el primer paso implica la desmetilación de metionina a Hcy vía la formación del intermediario S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteina. Hcy en combinación con serina dan lugar a cistationina en una reacción catalizada por cistationina β -sintasa.

Finalmente, cistationasa cataliza la ruptura de cistationina a cisteína y a α -ketoglutarato. Ambas cistationina β -sintasa y cistationasa son dependientes de piridoxal 5'fosfato. La depleción de piridoxal fosfato puede inhibir la actividad de esas enzimas (en hígado), impidiendo así la síntesis de cisteína a partir de metionina.

La cisteína se une al exceso de aldehídos endógenos, evitando así sus efectos adversos sobre el tejido vascular (canales de Ca^{2+} tipo L) y también para prevenir el desplazamiento de la vitamina B₆ o procedente de las enzimas por parte de estos aldehídos endógenos. Fisiológicamente la forma activa de la vitamina B₆ es en sí misma un aldehído y forma una base de Schiff con los grupos amino de las enzimas (Mayes, 1996).

El exceso de aldehídos endógenos puede desplazar a la vitamina B₆ de las enzimas PLP dependientes y así se inhibe la actividad de las mismas. La suplementación dietética de la misma puede prevenir la inactivación de las enzimas dependientes de la vitamina. Se ha demostrado que el tratamiento de pacientes hipertensos con una sola dosis oral de vitamina B₆ (300 mg/día) durante 3-4 semanas,

disminuyó tanto la presión sistólica como diastólica (Aybak y col., 1995; Vasdev y col., 1999).

2.2.4.- Requerimientos de la vitamina B₆

Las recomendaciones dietéticas para esta vitamina van a variar en función de diversos factores, como son todos aquellos que de una u otra manera van a aumentar sus necesidades, como la ingesta de proteínas (dada la participación de la misma en el metabolismo de aminoácidos), el tratamiento con anticonceptivos (oxidación del triptófano hasta nicotínico por los estrógenos sanguíneos, que lo desvían de la ruta de síntesis de vitamina B₆) y el estrés (aumenta la secreción de glucocorticoides que estimulan el catabolismo proteico y, por tanto, se ven incrementadas las necesidades de esta vitamina) (Massé y col., 1996).

Existen situaciones en las que se prescribe el uso de suplementos de vitamina B₆, como es el caso del alcoholismo crónico, el síndrome premenstrual y en determinados tratamientos farmacológicos. Las ingestas recomendadas diarias de vitamina B₆ para la población adulta española son de 1,6-2 mg/día (Moreiras y col., 2009).

Las recomendaciones de vitamina B₆ se calculan en función de la ingesta proteica. Así, el (National Research Council, 1989), considera como adecuada la ingesta de 0,015 mg de vitamina B₆ por cada 1 g de proteína ingerida (Hansen y col., 2001). En un estudio realizado en mujeres jóvenes, observaron que para que éstas alcanzaran un estatus adecuado de vitamina B₆ deberían ingerir cantidades por encima de 0,016 mg/g de proteína.

La última revisión de las ingestas recomendadas para la población norteamericana (Institute of Medicine, 2006), las sitúan en 1,3-1,7 mg/día para el hombre y 1,3-1,5 mg/día para la mujer.

En el paciente crítico el estatus de piridoxina puede verse afectado por su situación clínica (Tabla 23):

<i>Situaciones clínicas</i>	<i>Dosis</i>
<i>Hemodiálisis</i>	<i>5-50mg/d</i>
<i>Fallo renal crónico</i>	<i>2.5-5mg/d</i>
<i>Anémia sideroblástica</i>	<i>50-600mg/d</i>
<i>Homocisteinuria</i>	<i>100-500mg/d</i>
<i>Homocisteinemia</i>	<i>100-500mg/d</i>
<i>En caso de tomar fármacos como medida de prevención:</i>	
<i>Es el caso de isoniazida</i>	<i>30-450mg/d</i>
<i>Estrógenos</i>	<i>20-25mg/d</i>

Tabla 23. Suplementación de clorhidrato de piridoxina en diversas situaciones médicas (Frye) (Spinneker y col., 2007).

2.2.5.- Fuentes alimentarias de vitamina B₆

Las fuentes alimentarias de vitamina B₆ son el hígado, pollo, ternera, sardinas, cereales completos, germen y salvado de trigo, nueces y plátano (RDAs Food Nutrition Board, 2000).

2.2.6.- La deficiencia y exceso de la vitamina B₆

Al ser una vitamina soluble en agua es rápidamente metabolizada y excretada, se podría esperar baja toxicidad. Schaumburg y col, (1983), informaron del desarrollo de la neuropatía sensorial severa en 7 pacientes tratados con 2-6 g de clorhidrato de piridoxina al día. Algunos pacientes desarrollaron bajas concentraciones plasmáticas de PLP después de altas dosis de vitamina B₆. Este efecto rebote de avitaminosis refleja mayor inducción de la enzima piridoxal oxidasa y, por tanto, aumento del catabolismo de la vitamina. A los 3 meses, las concentraciones plasmáticas de la vitamina vuelven a la normalidad sin suplementación. La experiencia revela que el riesgo de desarrollar neuropatía sensorial disminuye rápidamente a dosis inferiores de 1 g/día. El límite superior de seguridad de la vitamina B₆ se ha fijado en 100 mg/día, teniendo en cuenta

un factor de seguridad de 5 mg/día, ya que la dosis tóxica más baja (sensory neuropathy) ha sido fijada en 500 mg/día (Spinneker y col., 2007).

Sabemos que la vitamina B₆ está presente en casi todos los alimentos, por lo que la deficiencia dietética es rara. Además, la deficiencia aislada de la vitamina B₆ es difícil encontrarla. Normalmente ocurre en combinación con deficiencias de otras vitaminas del grupo B.

A menudo la deficiencia de piridoxina es causada por desórdenes de absorción, por factores genéticos, por interacciones con drogas o por requisitos elevados y dada su amplia variedad de funciones en el organismo la deficiencia clínica de la vitamina B₆ produce un amplio espectro de alteraciones.

Aunque, una concentración de vitamina reducida cercana a las concentraciones límite, incluso la deficiencia leve, podría persistir en un individuo durante meses o años sin la apreciación de signos diagnósticos o síntomas que hacen pensar en deficiencia clínica.

En esta situación, algunas funciones relacionadas con PLP pueden compensarse adecuadamente pero otras no. Esta deficiencia subclínica puede atribuirse a la ingesta inadecuada y/o al efecto del envejecimiento en procesos fisiológicos y metabólicos que pueden actuar junto con muchos otros factores (Spinneker y col., 2007).

La deficiencia de vitamina B₆ se ha asociado al deterioro de enzimas que intervienen en la determinación de la integridad estructural de la pared arterial, así como en la modificación de la función plaquetaria interfiriendo con el metabolismo del colesterol (Gori y col., 2007).

Las implicaciones fisiopatológicas más comunes relacionadas con la deficiencia de la vitamina B₆ son las siguientes:

- *Anemia por deficiencia de vitamina B₆ es una anemia caracterizada: por eritropoyesis ineficaz con hipocromia, anemia microcítica, esplenomegalia, hierro elevado en suero y gran número de anillos sideroblásticos en la médula reflejando, una síntesis disminuida de la hemoglobina por la anemia microcítica. La deficiencia de la vitamina o un defecto genético de la enzima aminolevulinato sintasa pueden llevar a un déficit de hierro produciendo anemia microcítica (Ofori-Nkansah y col., 1975) informaron que la prevalencia es más alta en hombres que en mujeres (Fishman y col., 2000) sugieren que un tratamiento con vitamina B₆ pueda ser eficaz corrigiendo las anomalías hematológicas de la anemia sideroblástica.*
- *Varios estudios en animales revelan que una deficiencia de vitamina B₆ puede derivar en grandes alteraciones en tejido linfoide, como la atrofia en el timo y el agotamiento de linfocitos en ganglios linfáticos y en el bazo, diversos estudios realizados en humanos confirman que esta vitamina afecta a funciones del sistema inmune. La baja ingesta de vitamina ha sido asociada con una función inmune dañada, sobre todo en la población mayor. La disminución en el número de linfocitos y en los niveles de interleuquina (IL)-2 se ha observado en individuos B₆-deficientes. La restauración adecuada de vitamina B₆ produce una proliferación de linfocitos y niveles que vierten a la normalidad de IL-2.*

Estos resultados sugieren que la adecuada ingesta de vitamina B₆ es importante para la función óptima del sistema inmune en personas mayores. Se ha sugerido que el mecanismo por el que actúa la vitamina B₆ en la función inmune se asocia a la necesidad de PLP en la síntesis de compuestos de carbono y síntesis de ADN y ARN. La síntesis disminuida del PLP afecta a las células que intervienen en la replicación. y además, los monocitos U937 que fueron cultivados con PN, PL o PM demostraron que estos derivados de la vitamina pueden prevenir la generación de radicales de oxígeno así como la peroxidación lipídica causada por peróxido de hidrógeno, otros estudios (Chiang y col., 2005) sugieren una conexión entre la inflamación y el estatus de la

vitamina B₆, encontrando concentraciones de PLP significativamente menores en pacientes con artritis reumatoide que en individuos sanos, sin embargo, no encontraron ninguna diferencia entre los pacientes y los controles en el PLP eritrocitario, PLP-EAST eritrocitaria o en los niveles de ácido 4-piridoxico.

Sugiriendo que concentraciones bajas de vitamina en pacientes con artritis reumatoide es específica a nivel tisular. Además, los niveles de PLP circulantes más bajos observados en situaciones de artritis reumatoide podrían reflejar una disminución en PLP hepático, porque el PLP en plasma es un buen indicador del estado del hígado durante la inflamación. El estudio indica que esa inflamación afecta al metabolismo de esa vitamina en diferentes tejidos.

Se analizó el efecto de los suplementos de vitamina B₆ (50 mg de clorhidrato/día de PN) sobre el estado de inflamación y todos los marcadores del estatus de vitamina B₆ mejoraron significativamente en el grupo suplementado, aunque los autores no encontraron ningún efecto de la suplementación de la vitamina B₆ sobre los niveles de citoquinas inflamatorias, ni sobre los valores de PCR en plasma, tampoco sobre la velocidad de sedimentación glomerular, o en los niveles del factor reumatoide.

Se sugiere la posibilidad de que la inflamación cause deficiencia de vitamina B₆ y/o alteración del estatus de vitamina B₆, lo que contribuye a una inflamación más severa en pacientes con artritis reumatoide, pero como la mejora del estatus de la vitamina B₆ no reduce la inflamación, es poco probable que la deficiencia de vitamina B₆ cause o empeore la inflamación.

- Algunos estudios relativos a la dieta y el cáncer han descubierto una correlación significativa inversa entre los valores en suero de PLP por la ingesta vitamina B₆, y diferentes tipos de cáncer. Hay varios mecanismos potenciales por los que la vitamina B₆ puede influir en la carcinogenesis: la deficiencia de vitamina provoca una disminución en la actividad de la enzima serin hidroximetiltransferasa (SHMT), lo que produce una falta de grupos metileno a partir de 5,10-metilen-THF, consiguientemente, pueden dañarse la metilación de deoxiuridilato a

deoxitimidilato produciendo incorporación de uracilo en lugar de timidina en el ADN, como consecuencia, se produce una mayor rotura potencial en las cadenas del cromosoma y/o una alteración en la reparación de la escisión del ADN dañado. Además, la alteración de las mencionadas reacciones puede llevar a desequilibrios en los grupos metilo requeridos para los procesos de metilación y puede producir hipometilación de ADN. La metilación del ADN alterado se ha observado en tipos diferentes de tumores. La conexión de la vitamina B₆ y sistema inmune podría ser un mecanismo común por el que bajos niveles de vitamina B₆ o ingesta también contribuye al desarrollo de cáncer.

Las dos enzimas PLP-dependientes implicadas en la vía de transulfuración en la que generan cisteína (un componente importante de glutatión), son la glutatión S-transferasa y la glutatión peroxidada siendo agentes desintoxicantes de varios componentes carcinogénicos. Aparte el PLP también está envuelto en el mecanismo de acción de las hormonas esteroideas, pudiendo estar implicado en algunos tipos de cáncer relacionados con el metabolismo esteroideo. Algunos estudios experimentales sugieren que el valor límite de déficit de vitamina B₆ aumenta la sensibilidad a las hormonas esteroideas, y esto puede tener implicaciones para el cáncer de mama, el de próstata, y el uterino.

En el siguiente estudio prospectivo (casos-contrroles) a nivel europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC), (Johansson y col., 2010), investigaron si vitaminas del grupo B implicadas en la transferencia de un carbono (vitamina B₆, vitamina B₂, vitamina B₁₂, ácido fólico), la metionina y la homocisteína, ayudan al mantenimiento de la integridad del ADN, y reducir el riesgo de cáncer de pulmón. Se llegó a la conclusión que niveles séricos de vitamina B₆ y metionina se asoció inversamente con el riesgo de cáncer.

- *Algunos estudios (Riggs y col., 1996), mantienen evidencia de la importancia de la relación entre la vitamina B₆ y la función cerebral en mayores. Existen correlaciones significativas entre el estatus de la vitamina B₆ y la memoria. Se mostró una mejoría estadísticamente significativa en la mayoría de las pruebas de la función cognoscitiva en un grupo de personas mayores suplementada con un*

complejo multivitamínico. Los sujetos con niveles en sangre más bajos que los de referencia en uno o más nutrientes mostraron respuestas más bajas en todas las pruebas cognitivas, pero no había correlación significativa entre los nutrientes y las pruebas de función cognitiva. Esta evidencia confirma la hipótesis de que los bajos niveles de vitamina B₆ podrían ser, por lo menos en parte, responsables del declive cognoscitivo observado en algunas personas mayores.

- *Varios metanálisis han encontrado asociaciones inversas entre las medidas objetivas de la función cognoscitiva y las concentraciones en plasma o suero de Hcy, aunque otros estudios no. El mayor riesgo para la enfermedad cerebrovascular podría ser debido a un efecto tóxico de la Hcy en el tejido vascular. En la demencia, la interacción entre vitamina B₆ y Hcy no se establece claramente.*

No obstante, el bajo estatus de la vitamina B₆ se asocia con la enfermedad de Alzheimer (DC) y la demencia vascular. Miller y col. (2002), informaron de que niveles bajos de PLP se asocian fuertemente con la enfermedad de Alzheimer, pero no con la enfermedad cerebrovascular.

Al contrario, (Fassbender y col., 1999), informaron que en comparación con pacientes sin enfermedad cerebrovascular, los pacientes con encefalopatía subcortical mostraron concentraciones plasmáticas de vitamina B₆ significativamente disminuidas. En ambos estudios, había una asociación entre Hcy, y la demencia vascular, mientras no había ninguna correlación entre niveles de Hcy y vitamina B₆.

- *Algunos investigadores informaron de la existencia de desórdenes en el SNC en adultos y niños. Los desórdenes neurológicos en los niños se manifestaron desde las 6 semanas a los 4 meses mediante síntomas como convulsiones, hiperirritabilidad, agudeza anormal del sentido del oído. Se proponen dos hipótesis que explican la aparición de convulsiones. En primer lugar, se ha mostrado que una deficiencia nutricional conduce a la acumulación de un metabolito del triptófano potencialmente peligroso, 3-HK (3-hidroxiquinurenina) en el SNC. La quinurenina*

transaminasa y la catálisis de quinurenina (las rutas principales del catabolismo de 3-HK) y requieren para realizar su función de PLP. La reducción en su actividad debe llevar a un aumento de 3-HK en el cerebro. Este aumento llevó a los autores a considerar que estos niveles de 3-HK podrían ser responsables de las convulsiones que suelen ocurrir en casos de deficiencia de vitamina B₆ en niños. Otra posible causa podría ser los cambios en la concentración del neurotransmisor GABA (un importante inhibidor de la transmisión en el SNC). Las concentraciones de GABA son bajas en el cerebro de animales en etapa de crecimiento deficientes de vitamina B₆, y sufriendo a menudo convulsiones.

- *Canham y col. (1969), por otro lado, observaron cambios en el electroencefalograma en hombres adultos jóvenes inducidos experimentalmente durante la deficiencia de la vitamina B₆. Se mantuvieron durante 21 días con dietas purificadas que proporcionan ingestas diarias $\leq 0,06$ mg de vitamina B₆ y 30-100 g de proteína. Otros estudios (Kretsch y col., 1995), muestran alteraciones de electroencefalograma que pueden desarrollarse en mujeres con déficit de vitamina B₆ a corto plazo (inferior a 2 semanas). Estos patrones se pueden invertir administrando 0,5 mg de vitamina B₆ al día. Los cambios en el electroencefalograma probablemente son causados por la alteración del metabolismo de neurotransmisores en el cerebro y se cree que sólo ocurre en casos de deficiencia fuerte de la vitamina.*
- *La desmielinización de nervios periféricos se ha observado que podría ser causada por una alteración de la síntesis de esfingomielina, debido a una falta de PLP como cofactor de la enzima serin-palmitil-transferasa. La neuropatía periférica causada por la deficiencia de la vitamina B₆ se ha observado en pacientes en diálisis peritoneal crónica (Moriwaki y col., 2000) y en pacientes diabéticos, por lo que se aconseja que los niveles de vitamina B₁ y vitamina B₆ deben ser evaluados en estudios futuros en pacientes con neuropatías (Gorson y col., 2006).*

En la siguiente tabla (Tabla 24), vemos varias situaciones que pueden alterar la concentración de piridoxina.

Situaciones que pueden alterar la concentración de piridoxina

Malnutrición severa
Hospitalización
Enfermedad celiaca
Hepatitis y obstrucción biliar extrahepática
Carcinoma hepatocelular
Fallo renal crónico
Transplante renal
Elevados niveles en suero de fosfatasas alcalinas como en cirrosis, daño tisular
Estados catabólicos
Hemodiálisis
Diálisis peritoneal
Excesivo consumo de alcohol
Embarazo
Actividad física
Fumar
Deficiencia de piridoxina
Anémia sideroblástica

<i>Reacción con fármacos</i>	<i>Mecanismo de interacción</i>
<i>Hidrazidas (isoniazida)</i>	<i>Reacciona con PL y PLP</i>
<i>Cicloserina</i>	<i>Reacciona con PLP y forman oximas</i>
<i>L-3,4-Dihidroxifenilalanina</i>	<i>Reacciona con PLP y se forman derivados de tetrahydroquinolina</i>
<i>Penicilamina</i>	<i>Reacciona con PLP y forma tiazolidina</i>
<i>Etinilestradiol</i>	<i>Se incrementan los niveles enzimáticos y se retiene PLP en los tejidos</i>
<i>Etanol</i>	<i>Se incrementa el catabolismo de PLP</i>
<i>Teofilina, cafeína</i>	<i>Se inhibe piridoxal quinasa</i>

Tabla 24. Situaciones que pueden alterar la concentración de piridoxina (Spinneker y col., 2007).

La deficiencia clínica de vitamina B₆ ocurre raramente. Los estudios nutricionales indican que la ingesta de esta vitamina puede ser marginal o inadecuada en sectores concretos de la población. Así la presencia de una deficiencia subclínica puede estar bastante extendida.

Existe un predominio de deficiencia de vitamina B₆ o riesgo de deficiencia fundamentalmente en el anciano. Herrmann y col, (2002), encontraron una deficiencia del 23 % en edades de 65–75 años y de 40 % en las personas mayores de 85 años. Según el estudio SENECA (Haller y col., 1991), el 23,3 % de los mayores europeos son deficientes en vitamina B₆ (PLP < 20 nmol/L). El estatus deficiente podría persistir durante mucho tiempo en un individuo sin desarrollar manifestaciones clínicas que podrían tener consecuencias patológicas irreversibles.

La deficiencia clínica de la vitamina B₆ requiere de una ingesta de dosis elevadas de esta vitamina por vía oral. Normalmente se aconseja alrededor de 50 mg al día, dependiendo de la causa de la deficiencia. Se dan dosis más altas si la deficiencia de la vitamina B₆ se relaciona con el tratamiento con medicamentos. Algunos fármacos como la isoniazida, penicilamina, la hidralazina, L-dopa y la cicloserina, interfieren con el PLP, interfiriendo en el metabolismo del mismo.

Los requerimientos de vitamina B₆ aumentan en situación de eclampsia, preclampsia y de hemodiálisis. Los síndromes dependientes de la vitamina que requieren altas dosis farmacológicas son escasos, incluyendo la deficiencia de la enzima cistationina β sintasa, la anemia sideroblástica, y la homocisteinuria. El tratamiento consiste en dosis farmacológicas muy altas de piridoxina clorhidrato.

La deficiencia subclínica en población mayor se presenta en algunos estudios (Herrmann y col., 2002) con una alta prevalencia de riesgo de deficiencia en relación al estatus de vitamina B₆. Esta deficiencia subclínica se ha asociado sobre todo a varias enfermedades crónicas en población mayor (cirrosis, hemodiálisis, insuficiencia renal crónica...), y la suplementación vitamínica en esta población parece ser lo indicado.

La suplementación es un tratamiento eficaz por bajar los niveles de Hcy excesivamente altos en pacientes con homocisteinuria.

Algunos estudios (McKinley y col., 2001) encontraron una reducción significativa en ayunas de niveles de Hcy después de la suplementación de vitamina B₆, encuentran en personas mayores sanas con niveles correctos de folato y riboflavina, que la suplementación de dosis de vitamina B₆ (1,6 mg/día), baja los niveles de Hcy al 7,5 % ($p < 0,008$). Hay subsecuentemente más de una vitamina involucrada en el metabolismo de la Hcy. La mayoría los ensayos de intervención usan un suplemento que contiene ácido fólico, vitamina B₁₂, y vitamina B₆, siendo difícil concluir el efecto que tiene una sola vitamina en la reducción de los niveles de Hcy.

El método más ampliamente utilizado para detectar la deficiencia de vitamina B₆ es la actividad (α) de la enzima aspartato aminotransferasa eritrocitaria (EAST) (método indirecto) y el cual es considerado un indicador a largo plazo dada la vida media del eritrocito, y prueba funcional del estado de PLP. La concentración plasmática de PLP (método directo) está considerada como uno de los mejores indicadores del estatus de la vitamina B₆ y se correlaciona con las concentraciones de PLP en tejido. Sin embargo, las concentraciones de vitamina en las células sanguíneas tienden a ser un mejor marcador de reservas celulares, ya que a pesar de ser la concentración en eritrocitos similar a la del plasma es más sensible en eritrocitos al incremento de ingesta de vitamina B₆ lo que refleja la gran capacidad que tiene la hemoglobina para unirse al PLP (Talwar, 2003).

Se utiliza como método suplementario la determinación de metabolitos como es el caso de la determinación del nivel de excreción urinaria del ácido xanturénico (XA) (Figura 15)(uno de los primeros marcadores utilizados en la determinación del estatus de la vitamina B₆) y metabolito secundario del catabolismo del triptófano (el cual es un marcador utilizado para determinar la deficiencia de la vitamina, ya que fosfato de piridoxal es coenzima de una de las reacciones que intervienen en la conversión de triptófano en ácido nicotínico, en caso de deficiencia de la vitamina B₆ esta conversión no será adecuada, acumulándose un metabolito, XA), y que procede de la reacción

quinureina PLP-dependiente (que se observa en el siguiente esquema). La vía del catabolismo del triptófano también involucra al ácido xanturénico donde también se ven involucradas enzimas PLP-dependientes, como la enzima quinureina aminotransferasa, la cual parece ser menos sensible a la deficiencia de PLP. En condiciones de deficiencia de vitamina B₆, esta ruta menor (involucra al XA), es utilizada en mayor medida y en la cual observamos mayor excreción de metabolitos de triptófano como XA, y cuando la deficiencia empeora, 3-hidroxiquinurenina (3-HK) y quinurenina (metabolitos también del triptófano).

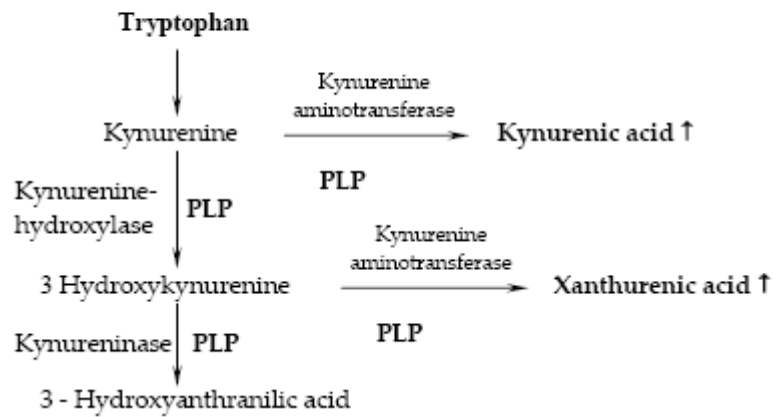


Figura 15. Vía del catabolismo del triptófano (Spinneker y col., 2007).

La prueba de sobrecarga oral de triptófano (2-5 g ó bien 50-100 mg/kg peso) ha sido ampliamente utilizada como indicador del estado nutricional de piridoxina (ya que hay enzimas PLP dependientes están implicadas en la conversión de triptófano y niacina), un estado inadecuado de vitamina se traduce en un aumento de la formación y excreción de metabolitos del triptófano como ácido xanturénico (< 65 μmol de ácido xanturénico tras la administración del triptófano se considera valor normal (Leklem, 1990), pero es menos indicativo que otras pruebas como la de sobrecarga oral de metionina (cistationina urinaria), la medida de PLP en plasma, la determinación de la vitamina B₆ en orina, o de ácido 4-piridoxico.

Sin embargo, la prueba más indicativa es la determinación de la actividad de la enzima aminotransferasa eritrocitaria. Esta prueba (de sobrecarga oral de triptófano)

está influenciada por la ingesta de proteínas, ejercicio, la masa corporal magra, y el embarazo. Los factores hormonales y las infecciones mejoran la conversión de triptófano a niacina, por lo que esta prueba es más útil para el seguimiento de la respuesta de un individuo a la administración de suplementos de PN en lugar de para el diagnóstico de una deficiencia. El test de sobrecarga oral de metionina, también es un posible indicador del estado de la vitamina B₆. La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se produce en los vertebrados a partir de la metionina, la determinación de Hcy tras sobrecarga oral de metionina (100 mg de L-metionina/kg de peso, la Hcy se determina entre 2 y 8 horas después de la ingesta de metionina).

En definitiva esta prueba es de interés para detectar la deficiencia de la cistationina β -sintasa (enzima dependiente de PLP e implicada en el metabolismo de metionina) y el déficit de vitamina B₆. En la deficiencia de la vitamina B₆, la prueba de sobrecarga de metionina muestra acumulación y excreción de Hcy aumentada en situación de deficiencia de vitamina B₆ (Figura 16).

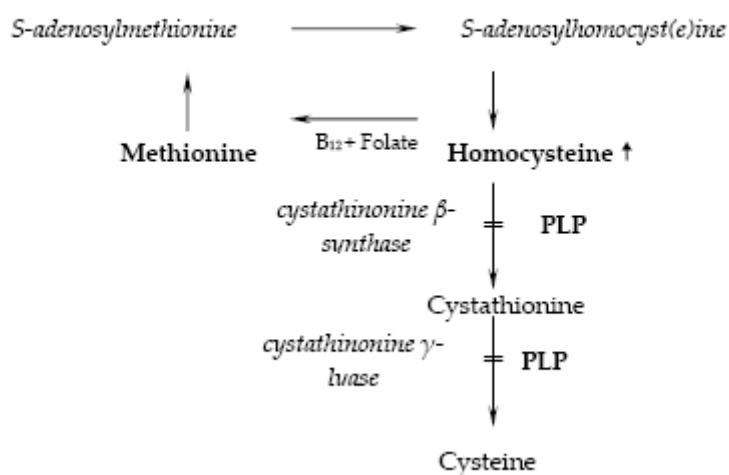


Figura 16. La prueba de sobrecarga oral de triptófano (Spinneker y col., 2007).

El diagnóstico de la hipovitaminosis se realiza mediante los siguientes métodos:

- La determinación de PLP en plasma (método directo). Deficiencia < 30 nmol/L. La concentración plasmática de PLP es un reflejo del PLP en hígado (Leklem, 1990) y en tejidos, una concentración de PLP en plasma de 20-30 nmol/L refleja un

estatus adecuado de vitamina. La concentración de PLP en plasma disminuye ligeramente cuando aumenta la ingesta proteica.

- *La prueba que indica ingesta reducida (método directo), la determinación del ácido 4-piridóxico (4-PA) (principal metabolito inactivo del metabolismo de PN, en orina como indicador de ingesta reducida a corto plazo. Deficiencia < 0,5 mg/24h. El 4-PA es un reflejo de la ingesta reciente más que del estatus de la vitamina B₆, aproximadamente el 50 % de la vitamina ingerida es excretada como 4-PA.*
- *La prueba que indica función alterada (método indirecto): la determinación del coeficiente de actividad de aspartato transaminasa eritrocitaria (α -ASTE), que se basa en la deficiencia de la actividad de la enzima con y sin adición de PLP).*

Este coeficiente presenta los siguientes valores para la enzima ASTE:

- *Alto riesgo: α -ASTE > 2*
- *Riesgo moderado: α -ASTE 1,8–2*
- *Bajo riesgo: α -ASTE 1,8–1,6*
- *Muy bajo riesgo: α -ASTE < 1,6*

(Vuilleumier y col., 1983)

- *Método suplementario: prueba de sobrecarga de triptófano. Medida de la eliminación urinaria del ácido xanturénico. Deficiencia: > 50 mg/24h.*

Los síntomas de deficiencia de vitamina B₆: cutáneo-mucoso (dermatitis seborreica, queilitis...), neurológico (astenia, depresión, irritabilidad, polineuritis) y hematológico (anemia microcítica hipocrómica).

2.2.7.- Estabilidad en el procesado de la vitamina B₆

La vitamina B₆ es estable al calor y a la oxidación, pero es altamente sensible a la luz. Sin embargo, el proceso de hervido va a producir pérdidas por solubilización de la vitamina B₆ del 30 al 50 %, dependiendo del volumen de agua utilizado. El

precocinado y las técnicas de conservado por congelación también van a provocar pérdidas de esta vitamina en los alimentos.

2.2.8.- Metabolismo de la vitamina B₆

El papel que desempeñan las vitaminas en el metabolismo energético es de gran interés, ya que la transformación de la energía procedente de los alimentos en energía celular (ATP), requiere de diversos micronutrientes como cofactores y coenzimas de reacciones enzimáticas (como componentes estructurales de enzimas y citocromos mitocondriales y como transportadores de electrones y protones en la cadena respiratoria), por ejemplo, tiamina pirofosfato (TPP, vitamina tiamina), flavin mononucleotido (FMN) y flavin adenin dinucleotido (FAD) (ambas vitámeros de la vitamina B₂) forman parte del ciclo de Krebs y los complejos I y II de la cadena respiratoria, FAD está envuelto en la síntesis del grupo hemo, el cual es parte esencial de los citocromos e importante en la parte final de la cadena respiratoria, etc.

La vitamina piridoxina forma parte de un conjunto de 8 vitaminas diferentes que se suelen encontrar en los mismos alimentos, y que químicamente no tienen relación entre ellas, pero si a nivel metabólico. Es esencial el papel de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, (mientras que folato y vitamina B₁₂ intervienen en la transferencia de unidades de carbono, las vitaminas B₂ y B₆ están envueltas en distintas rutas del metabolismo de un carbono), en el mantenimiento de la transferencia de un carbono de la cadena respiratoria mediante la regulación de enzimas mitocondriales (de las que estas vitaminas forman parte como coenzimas y cofactores). Se hace especial énfasis en las vitaminas del grupo B por el papel que ejercen en el metabolismo energético mitocondrial y cuyo déficit haría que este se viera comprometido.

Respecto a la relación metabólica existente entre las vitaminas del grupo B, esta se puede observar entre las vitaminas B₂ y B₆, dado que la interconversión de algunos vitámeros de la vitamina B₆ requieren de FMN y FAD, coenzimas de flavoproteínas.

Los glóbulos rojos son el centro activo para la conversión de piridoxina a las formas fisiológicamente activas de la vitamina B₆, fosfato de piridoxina es primero formado por una quinasa y luego se convierten en fosfato de piridoxal que es la forma liberada al plasma. Se observa que la conversión de piridoxina en sus o a sus formas activas se incrementa tras la incubación en sangre con riboflavina, que estimula al fosfato de piridoxal oxidasa (flavoproteína) (Powers, 2003).

En los últimos años numerosos estudios hablan sobre la influencia de la homocisteína en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La principal causa del aumento en la concentración plasmática de la homocisteína (además de la insuficiencia renal), es la deficiencia clínica o subclínica del ácido fólico y las vitaminas B₆ y B₁₂ (Selhub y col., 1995).

*La homocisteína puede ser metabolizada mediante dos vías: la **transulfuración** convierte la homocisteína en cisteína gracias a la acción de la enzima cistationina β-sintetasa (dependiente del piridoxal-5'-fosfato (PLP)), proceso irreversible y la única forma de eliminar el exceso de homocisteína, convirtiendo cistationina en cisteína para su excreción por la orina. La **remetilación** en la que está implicada la enzima metionina sintetasa, el grupo metilo es donado por el metiltetrahidrofolato (MTHF), la forma activa y circulante del ácido fólico (mediante una reacción catalizada por la metionina sintetasa, dependiente de la vitamina B₁₂), que puede ser considerado como cosustrato, y que es producido por la enzima metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR). El ácido fólico y la vitamina B₁₂ protegen a las arterias frente al efecto perjudicial de la homocisteína mediante la conversión a metionina (ya que Hcy es un metabolito intermediario de metionina), que no produce lesiones (a menos que sea reconvertida de nuevo homocisteína), convirtiendo la homocisteína en cisteína y en otros compuestos que son excretados por la orina.*

Las deficiencias nutricionales de cofactores esenciales o sustratos de enzimas, incluidos ácido fólico, piridoxina y cobalamina (involucradas en el metabolismo de la metionina), por lo que se puede “interrumpir” el metabolismo de metionina, y bloquear las vías de la homocisteína anteriormente mencionadas, no pudiendo la Hcy ser transformada en sustancias más seguras.

Los factores dietéticos que determinan si las concentraciones sanguíneas de Hcy se encuentran elevadas son el contenido total de metionina de la proteína y el contenido de vitaminas B₆, B₁₂ y el ácido fólico en la dieta. La deficiencia de la vitamina B₆, afecta a la velocidad de las reacciones que transforman la Hcy en cisteína al disminuir la actividad de las enzimas cistationina sintasa y cistationina liasa e induce a un aumento de Hcy en sangre. La deficiencia de cobalamina o vitamina B₁₂ conlleva a concentraciones de Hcy 2 veces superiores que en individuos normales, por otro lado la deficiencia de folato además de causar anemia megaloblástica, ocasiona hiperhomocisteinemia (HHcy) en el 94,8 % de los casos.

Resaltar que en 2 de cada 3 casos de hiperhomocisteinemia que no involucran factores genéticos, se pueden relacionar con deficiencias nutricionales, por lo que se ha investigado si los suplementos vitamínicos podrían mejorar la morbilidad y la mortalidad. Se ha sugerido que los individuos con niveles plasmáticos de homocisteína >12 µmol/L, deben ingerir productos ricos en ácido fólico por vía oral, sólo o combinado con vitaminas B₆ y B₁₂. Los niveles elevados de Hcy se contrarrestan con la administración de nutrientes ricos en antioxidantes (Palencia, 2003).

Se muestra la relación existente entre Hcy y la vitamina, observando que la asociación entre la respuesta inflamatoria (que pueden incrementar los niveles de Hcy), puede ser mediada por la vitamina B₆.

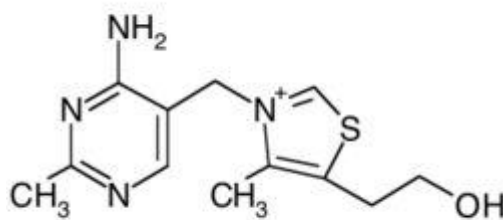
Estudios preclínicos, indican que la interleuquina-6 (IL-6), puede interactuar con el metabolismo de la vitamina B₆ comprometiendo la actividad de cistationina β-sintasa y el aumento de las concentraciones plasmáticas de Hcy indirectamente. A lo largo de un estado inflamatorio, la vitamina B₆ puede ser movilizada desde el hígado y tejidos periféricos al lugar de la inflamación, lo que produce el agotamiento de la vitamina, que tal vez contribuye a mantener una respuesta inflamatoria crónica (Gori y col., 2007).

Vitaminas implicadas en el ciclo metabólico de la vitamina B₆

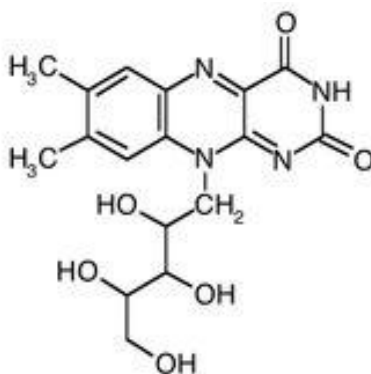
La **tiamina** o vitamina B₁ cuya forma activa TPP (pirofosfato de tiamina), actúa como coenzima de reacciones de descarboxilación oxidativa de α -cetoácidos, dando lugar a la acetilCoA y la succinilCoA, intermediarios del metabolismo glucídico, también es coenzima para la enzima trasketolasa, participa en reacciones de transcetolación del ciclo pentosas fosfato (ruta metabólica estrechamente relacionada con la glucólisis durante la cual se utiliza la glucosa para generar ribosa, principal fuente de pentosas (ribosa 5'-P)) y poder reductor NADPH, (necesarios para la biosíntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos y como coenzima de enzimas propias del metabolismo anaeróbico biosíntesis de ácidos grasos respectivamente) y ejerce un papel importante en la modulación de determinados canales iónicos implicados en la excitación nerviosa.

La deficiencia de la vitamina, implica la aparición de una enfermedad que afecta al sistema nervioso (polineuritis periférica, parálisis, convulsiones...) y al sistema circulatorio (hipotensión, taquicardia, insuficiencia cardiaca...) denominada beri-beri, por entre otras causas la inhibición de la ATP asa (Na-K) de la membrana laterobasal del enterocito (Hoyumpa, 1997), que disminuye la capacidad de absorción de tiamina, también suele darse en este colectivo (aunque no exclusivo de ellos), el síndrome Wernicke-Korsakoff (encefalopatía acompañada de trastornos psicóticos y con síntomas como ataxia, afecciones oculares.... (Reuler y col., 1985 y Kopelman, 1995).

Varela (1994), considera ingestas recomendadas (IR) de la vitamina para la población española 0,8-0,9 mg/día para la mujer y 1,1-1,2 mg/día para el hombre (Mataix y col., 2002).

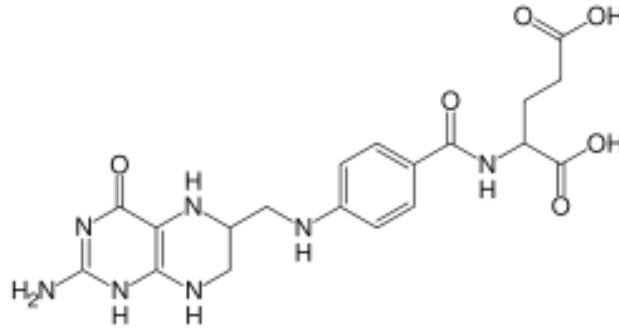
Vitamina B₁ (tiamina)

La **riboflavina** o vitamina B₂ es precursora de las coenzimas flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin dinucleótido (FAD), las cuales son esenciales para reacciones óxido-reducción de enzimas. La clásica deficiencia de vitamina B₂ ocurre raramente de forma aislada y sí asociada a la deficiencia de otras vitaminas. Algunas otras rutas del metabolismo intermediario, que necesitan a la riboflavina, son: la conversión de la vitamina B₆ en su forma activa, (donde interviene FMN), la síntesis de la forma activa del folato y el catabolismo de la colina. Su deficiencia raramente ocurre de manera aislada, lo habitual es que se presente asociada al déficit de otros componentes del grupo B.

Vitamina B₂ (riboflavina)

El **ácido fólico** ó vitamina B₉, (necesario para la síntesis de proteínas estructurales y de hemoglobina), no tiene actividad enzimática en si, ya que es su forma reducida, el ácido tetrahidrofólico (FH₄) quien la tiene, actuando como transportador intermediario de grupos con un átomo de carbono que se precisa para la síntesis de purinas y formación de nuevas células (durante fase S del ciclo celular), y tiene relación metabólica con otras vitaminas: B₁₂, B₆ y B₂, aparte de su papel conocido en la

prevención de defectos en el tubo neural, un óptimo estatus de fólico y de estas vitaminas, puede proteger frente a enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer.....Efectos que pueden ser mediados vía homocisteína ya que su metabolismo requiere de un adecuado estatus de estas vitaminas (McNulty y col., 2008).

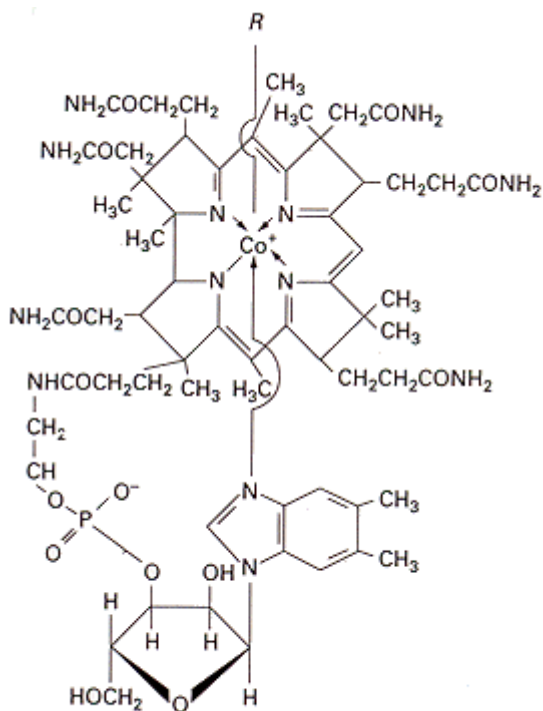


Vitamina B₉ (Ácido fólico)

La **cianocobalamina** o vitamina B₁₂ está implicada en reacciones de transmetilación y es necesaria para el transporte celular y el almacenamiento del folato.

La vitamina B₁₂ para ser metabólicamente activa, debe convertirse en una de sus dos coenzimas, la 5'-desoxiadenosilcobalamina o la metilcobalamina (cofactor de metionina sintetasa que transforma homocisteína en metionina y que implica la desmetilación del 5'-metil-tetrahydrofolato (5'-metil-THF) para dar su forma activa que es el tetrahydrofolato). En estados deficitarios de vitamina B₁₂, el folato queda atrapado en su forma metilada (que es inactiva), la deficiencia de vitamina B₁₂ se presenta con frecuencia como una deficiencia de folato y es por tanto, objeto de diagnóstico erróneo.

Sabemos que cianocobalamina (forma activa 5'-desoxiadenosilcobalamina y metilcobalamina), circula en sangre en su mayor parte unida a la fracción transcobalamina I (llamada haptocorrina) que no libera cobalamina a los tejidos, no obstante es de mayor interés una pequeña fracción de cobalamina unida a la transcobalamina II, la holotranscobalamina II, que si libera cobalamina a los tejidos (considerado marcador más temprano para determinar el déficit de la vitamina).



Vitamina B₁₂ (cianocobalamina)

2.2.9.- Determinación de los niveles de la vitamina B₆

Los indicadores del estado de la vitamina B₆ incluyen medidas directas, en plasma o en eritrocitos, y en orina, 4-PA y las medidas indirectas, la estimulación o activación de aminotransferasas aspartato eritrocitaria (α -EAST) y alanina aminotransferasa (α -EALT) por PLP, o determinación de metabolitos de triptófano, como ácido xanturenico en orina (XA). El aumento en metabolitos de la metionina (Hcy, cistationina) después de una carga de metionina también se usa como indicador del estatus de la vitamina B₆.

La concentración de PLP es un indicador directo de la actividad de vitamina B₆ en el organismo. El PLP en plasma se usa como índice principal de niveles de PL (piridoxal). La proteína unida al PLP en el plasma está en equilibrio con el PLP libre. La unión PLP a la proteína la protege de la hidrólisis de fosfatasas alcalinas. La concentración plasmática de PLP refleja el estado en hígado y los cambios bastante lentos en respuesta a los cambios de ingesta de la vitamina, teniendo aproximadamente

10 días para alcanzar un nuevo estado de equilibrio. El piridoxal 5'-fosfato generalmente se correlaciona con otros indicadores del estado de la vitamina. Leklem, (1990), propone en plasma una concentración de PLP de 30 nmol/L como límite inferior con respecto al valor normal. Otros investigadores (Lui y col., 1985), han propuesto un valor de 20 nmol/L. Normalmente, los valores inferiores a 20 nmol/L indican deficiencia y suelen ser los hombres muestran niveles más altos que las mujeres, debido a su mayor masa de tejido muscular.

En la gestación se han observado valores más bajos de esta vitamina, debido a la dilución del grupo hemo por los cambios en volumen plasmático. La liberación de glucogeno fosforilasa muscular en ayuno prolongado puede enmascarar una deficiencia subyacente, ya que la mayoría del PLP en el cuerpo normalmente esta vinculada a esta enzima. En plasma la vitamina en conjunto y la concentración de PL son medidas directas adicionales que tienen utilidad. El PL es la forma que entra en la célula, su medida puede ser más relevante que la de PLP.

Se han desarrollado varios métodos para el ensayo de derivados de la vitamina en plasma para fines clínicos y nutricionales. Éstos incluyen métodos microbiológicos o enzimáticos. Actualmente, la determinación cuantitativa de PLP en plasma se realiza con procedimientos que utilizan apodescarboxilasa tirosina. Otro método utilizado es una determinación cromatográfica, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se consideran procedimientos con sistemas de detección apropiados como métodos más convenientes para la evaluación del estado de la vitamina ya que es posible cuantificar todos los derivados y el ácido 4-piridóxico (4-PA) en un ensayo.

Aproximadamente se excreta el 50 % de la ingesta de vitamina B₆ como 4-PA, pero esta proporción puede variar un poco. La excreción de 4-PA responde casi inmediatamente a los cambios en ingesta alimentaria y por consiguiente refleja la ingesta reciente de vitamina B₆ en el lugar del tejido donde existe saturación. Así, la excreción de 4-PA no debe usarse para la valoración del estado de la vitamina. No obstante, la baja excreción urinaria implica una ingesta baja. Leklem, (1990), ha sugerido un valor mayor a 3 µmol/día como indicador de un adecuado estado. Los

niveles en orina de 4-PA son más bajos en mujeres que en hombres y se reducirá en personas con deficiencia de riboflavina. Los diferentes productos farmacéuticos (isoniazida, penicilina, y ciclosporina) aumentan la excreción urinaria e interfiere en los resultados. Ni la edad ni la ingesta de alcohol afecta a la medida.

La estimulación de estas enzimas externas (α -EAST), (α -EALT), es una medida funcional frecuentemente usada para evaluar el estado de esta vitamina. Estos indicadores son considerados medidas a largo plazo debido a la duración de la vida del eritrocito (120 días), ya que no hay síntesis de la proteína en el eritrocito maduro, la holo-enzima: la proporción de la apo-enzima reflejará la disponibilidad de PLP en el momento que los eritrocitos se liberen a la circulación.

En la deficiencia de la vitamina, una proporción mayor que la normal de aminotransferasa esta presente en la forma catalíticamente inactiva de la apo-enzima. Se puede convertirse a la forma catalíticamente activa de la holo-enzima por incubación *in Vitro* con PLP. Algunos autores (Hansen y col., 1997), sugieren que α -EALT es un índice más sensible del estado de la vitamina B₆ que α -EAST, para superar algunas de las diferencias en métodos de medida y en actividades de transaminasas de eritrocito entre los individuos sanos, los resultados se expresan generalmente como un AC (coeficiente de actividad con adición de coenzima/actividad sin adición de la coenzima). Aunque en la saturación completa de aminotransferasas con PLP (AC=1,0) se produce alguna instauración (AC > 1,0) se considera que es normal. Suponiendo que eritrocitos deben competir en otros tejidos por la vitamina, la saturación de aminotransferasa de eritrocitos con PLP refleja el estado de otros tejidos, por ejemplo la saturación incompleta puede ser un factor en la normal regulación del metabolismo.

El indicador de deficiencia es un AC de EAST superior a 1,6 y de EALT mayor que 1,2. Como se ha comentado antes, la reducción de AC-EAST se retrasa detrás del ataque de la deficiencia de piridoxina. Así, un valor de AC de aminotransferasa bajo confirma una deficiencia crónica subaguda. El alcoholismo crónico origina índices falsamente bajos, y estos índices disminuyen con edad.

A continuación vemos (Tabla 25) los valores de referencia de varios de los indicadores del estatus de vitamina B₆.

Varios parámetros		Valores de referencia
Directos	plasma PLP	> 30 nmol/L-20 nmol/L
	vitamina B ₆ total	> 40 nmol/L
	excreción urinaria 4-PA	> 3 μmol/día
	excreción urinaria de vitamina B ₆ total	> 0,5 μmol/día
Indirectos	α-EAST	> 1,8 (< 80 %)
	α-EALT	< 1,25 (< 25 %)
	excreción de XA (2g L-Try)	< 65 μmol/día
	excreción de cistationina (3g de L-metionina)	< 350 μmol/día

Tabla 25. Valores de referencia de los indicadores del estatus de vitamina B₆ (modificado Leklem, 1994) (Spinneker y col., 2007).

2.2.10.- Situación de la ingesta de piridoxal en la población adulta sana en España

La ingesta de la vitamina (se calcula en función de la ingesta proteica) se encuentra (a nivel nacional) en el límite de las recomendaciones, 1,6 mg/día, siendo deficitaria en muchas de nuestras regiones, situándose por encima de las cifras recomendadas tan sólo en algunas comunidades (como es el caso de Galicia). La reducida ingesta de esta vitamina, junto con el elevadísimo consumo proteico de nuestra población, nos muestra a una sola región española (Canarias) que presente un ingreso adecuado de esta vitamina y un índice (0,02 mg de piridoxal/g proteína) prácticamente correcto (0,019).

En el caso de la vitamina B₆ (piridoxal y derivados) la ingesta está en el límite de las recomendaciones para el conjunto nacional, a costa de ser deficitaria en muchas de nuestras regiones, situándose cómodamente por encima de las cifras recomendadas sólo en Asturias y la comunidad gallega. Además el aumento de las necesidades de esta vitamina en algunos grupos específicos como las mujeres que consumen habitualmente anticonceptivos orales, pueden estar señalando la existencia de colectivos muy vulnerables que deberían corregir sus pautas alimentarias incrementando el consumo de alimentos ricos en piridoxal.

Esta vitamina es un cofactor fundamental en los procesos de transaminación de los aminoácidos constituyentes de las proteínas, por lo que sus necesidades dependen en parte del trabajo metabólico que deban realizar para la correcta utilización de estos sustratos (los aminoácidos). La relación entre el aporte de la vitamina B₆ con la dieta y el nivel proteico de la vitamina es un buen indicador de calidad, siendo valores próximos a 0,02 mg de piridoxal/g proteína, los marcados como más adecuados.

La reducida ingesta de esta vitamina, junto con el elevadísimo consumo proteico en nuestra población, tanto considerada global como fraccionada en los diferentes territorios autónomos, se encuentra por debajo del nivel deseable en todos los casos, incluso en aquellas comunidades en las que el valor absoluto de ingesta de piridoxal era adecuada, quedando la comunidad canaria como la única que presenta una ingesta adecuada de esta vitamina y un índice casi correcto.

2.2.11.- Estudios de la vitamina B₆ en individuos sanos y en pacientes críticos

La forma activa de la vitamina, piridoxal 5'-fosfato, sintetizada por acción de la FMN oxidasa (flavín mononucleótido oxidasa) es transportada unida a la albúmina en plasma y a la hemoglobina en eritrocitos.

Hay factores que influyen sobre los niveles plasmáticos de PLP, como la edad (los ancianos presentan niveles inferiores de plasma), el sexo (los hombres presentan

niveles superiores), el consumo de tabaco y de algunos medicamentos de uso frecuente en patologías como la insuficiencia renal crónica...

El nivel plasmático de PLP es inversamente proporcional a la ingesta de proteínas. La vitamina B₆ es esencial en la gluconeogénesis, facilitando la transaminación y la fosforilación de glucógeno. En el metabolismo eritrocitario normal, actúa como coenzima de la transaminasa e influye en la afinidad del O₂ por la hemoglobina, facilita la síntesis de varios neurotransmisores y modula la acción de ciertas hormonas a través de la unión de PLP a receptores esteroídicos.

La deficiencia de la vitamina B₆ comparte rasgos comunes en situación de insuficiencia renal crónica como la neuropatía periférica, la anemia normocrómica, la depresión de la respuesta inmune, el aumento de riesgo de infecciones, alteraciones del sistema nervioso central, y el aumento de los niveles corporales de oxalato.

En situaciones como la insuficiencia renal crónica, la deficiencia de vitamina B₆ conlleva a la reducción del número de linfocitos y granulocitos sanguíneos, el descenso en la maduración de linfocitos, la reducción de la respuesta blastogénica de los linfocitos a los estímulos mitogénicos, una hipersensibilidad cutánea retardada y la reducción en la producción de anticuerpos. Varios autores (Chazot y col., 2004), han demostrado que algunos de estos efectos de la deficiencia de vitamina B₆ mejoran con la administración de clorhidrato de piridoxina (Sánchez y col., 2007; Sánchez y col., 2010).

La deficiencia de la vitamina puede alterar varias funciones inmunológicas, ya que tiene función a nivel fisiológico, incluidos los macrófagos y la diferenciación de los linfocitos T, así como la producción de interleuquina-2, durante el estado inflamatorio.

La vitamina B₆ puede ser movilizada desde el hígado y los tejidos periféricos al lugar de la inflamación lo que “agota” la vitamina, lo cual puede contribuir a mantener una respuesta inflamatoria crónica, y dado que la vitamina B₆ participa en la reparación y la síntesis de ácido nucleico y proteínas, las bajas concentraciones de

vitamina B₆ pueden reflejar el aumento del consumo de esta coenzima en la acelerada síntesis de citoquinas y anticuerpos y en la proliferación celular.

En España, los resultados obtenidos en un grupo de individuos de la localidad coruñesa de Betanzos integrado en el estudio SÉNECA (Carvajal y col., 1993), mostraron ingestas inferiores a las **ingestas recomendadas (IR) para la vitamina B₆** en un 62 % de los sujetos, en un 43 % para el ácido fólico y para la vitamina B₂ en un 29 %. En el estudio de Betanzos los individuos que habitualmente consumían alcohol, presentaban cifras más bajas de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico.

Se investigó en un estudio realizado en un grupo de ancianos institucionalizados en Granada (España), dónde se incluyen a 218 ancianos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 60-105 años. Se investiga si la **hiperhomocisteinemia** es un **factor de riesgo para enfermedades cardiacas** y posiblemente también para un deterioro cognitivo y de demencia, también se ha propuesto como marcador para el estado vitamínico del grupo B que participan en su metabolismo (de la Hcy). Se obtienen los siguientes resultados: Hiperhomocisteinemia (tHcy > 12 pmol/L) en un 80,7 %; deficiencia de folato en suero severa en un 19,3% (≤ 4 ng/ml), moderada en un 43,1 % (4-7 ng/ml); la vitamina B₁₂ medida en suero (≤ 200 pg/ml), era deficiente en un 15, 8 %, los niveles de la vitamina B₆ (< 20 nmol/L) eran bajos en una sola persona.

Existe un predominio alto de deficiencia de vitaminas del grupo B e hiperhomocisteinemia en la población estudiada, estos datos confirman la influencia de estas vitaminas, sobre todo el ácido fólico, en niveles de (homocisteína total) tHcy, en la deficiencia subclínicas que presenta esta población (González y col., 2007).

En el siguiente estudio a la **hiperhomocisteinemia (HHcy)** se la considera un **factor de riesgo** para alo injertos, la principal causa de pérdida funcional en pacientes transplantados. Los polimorfismos genéticos que alteran a enzimas que participan en el metabolismo de la homocisteína como metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la deficiencia de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico puede desencadenar HHcy.

El estudio cuenta con 98 pacientes que han sufrido un trasplante renal, de los que 48 presentan riesgo de enfermedad cardiaca (CAD) y 50 pacientes con función renal normal (NRF). Se tomaron muestras de sangre periférica para la cuantificación en plasma de Hcy por cromatografía líquida/espectrometría de masas secuencial (LC-MS/MS) y para el análisis del polimorfismo MTHFR se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa, la ingesta alimentaria se evaluó mediante un cuestionario nutricional. HHcy se asoció con CAD, ya que se observó una asociación entre HHcy y la variante del alelo 677T y los pacientes con CAD. No hubo correlación entre la concentración de Hcy y la ingesta de folato, vitamina B₆ y B₁₂ en los pacientes con CAD.

Sin embargo se observó una correlación negativa entre la concentración de Hcy y la ingesta de folato y también con la ingesta de vitamina B₆ en los pacientes con NRF. Según este estudio la HHcy está asociada con el desarrollo de CAD, donde el polimorfismo MTHFR parece tener un mayor efecto en la concentración de Hcy que la ingesta de vitaminas estudiadas. El incremento de la ingesta de ácido fólico y la vitamina B₆ parecen reducir las concentraciones de Hcy en los transplantados con NRF, y podría contribuir a reducir el riesgo de desarrollo de CAD (Biselli y col., 2007).

*En el siguiente estudio se investigó los posibles beneficios en la **reducción del riesgo de accidente cerebrovascular** en pacientes que ingirieron alimentos ricos en micronutrientes, incluyendo vitaminas del complejo B y vitaminas antioxidantes E y C.*

El ácido fólico, la vitamina B₆ y la vitamina B₁₂ son cofactores en el metabolismo de la homocisteína (Figura 17). La hiperhomocisteinemia se ha vinculado a la falta de ingesta de vitaminas, en particular a las vitaminas del grupo B y, por tanto, pueden ser susceptibles de intervención nutricional, ya que una mala ingesta de folato, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ se asoció con un aumento de riesgo de accidente cerebrovascular.

El elevado consumo de frutas y verduras parece proteger contra el derrame cerebral. Los nutrientes antioxidantes tienen un papel importante en la función celular y han sido implicados en procesos asociados con el envejecimiento, incluyendo tejido vascular, el proceso inflamatorio y daño neurológico. Las concentraciones en plasma de

vitamina E y C, pueden servir como un marcador biológico de estilo de vida u otros factores asociados con la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y puede ser útil en la identificación de las personas con alto riesgo de accidente cerebrovascular. Tras revisar los estudios observacionales y de intervención, algunos de los mecanismos y resultados son contradictorios, por lo que la evidencia disponible es insuficiente para recomendar el uso sistemático de vitaminas B, vitamina E y la vitamina C para la prevención del accidente cerebrovascular (Sánchez-Moreno y col., 2009).

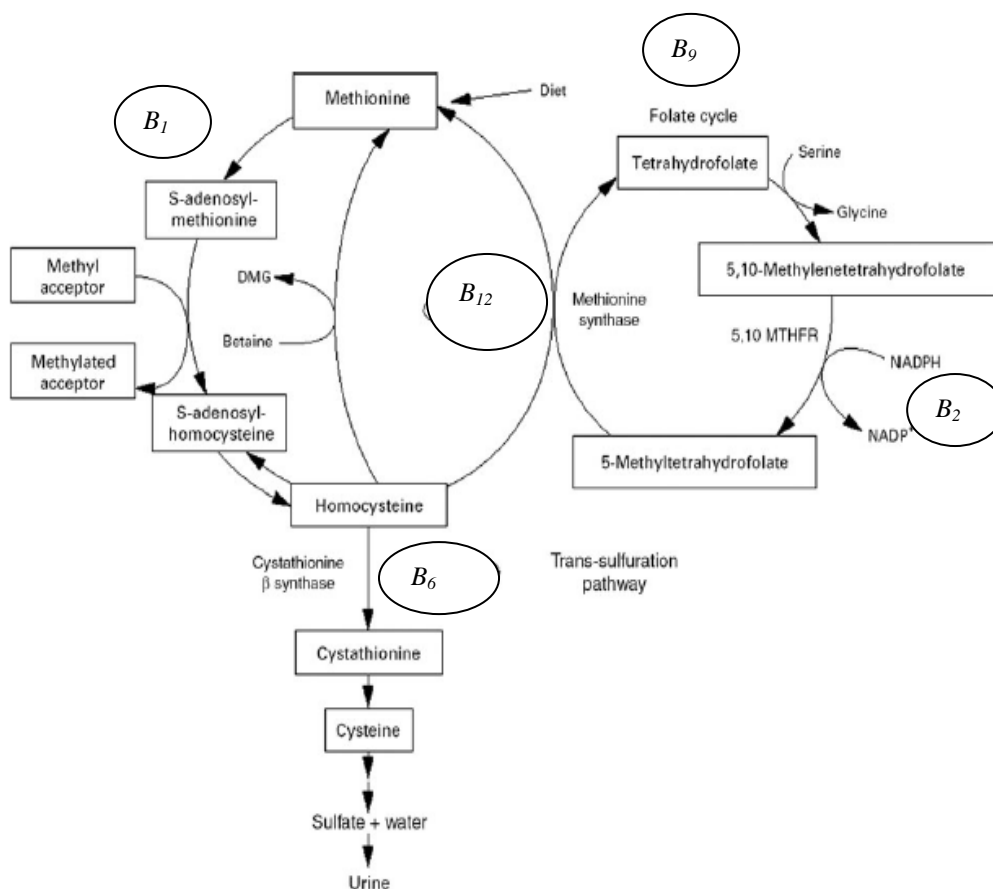


Figura 17 Ruta metabólica común de las vitaminas del grupo B y de la homocisteína (Sánchez-Moreno y col., 2009)

Sobre el estatus de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico se realiza un estudio en adultos de un grupo de la población mediterránea andaluza, cuyos objetivos eran valorar el estatus nutricional de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico en adultos de la población mediterránea en orden a un modelo de ingesta, ver los grupos en riesgo por

su deficiencia y los factores que pueden influir en este riesgo. En una muestra de 3528 sujetos (1813 hombres, 1715 mujeres), con edad comprendida entre 25 y 60 años, las muestras de sangre fueron obtenidas mediante ensayos bioquímicos en una submuestra de 384 sujetos, se obtuvieron los siguientes resultados: la energía e ingesta de vitaminas fue significativamente mayor en hombres que en mujeres, en hombres la ingesta se encontró por debajo de 2/3 de la RDA en 10,8, 2,9 y 22,6 % para las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico respectivamente, y en mujeres estos valores corresponden al 16,7, 5,1 y 23,5 % para las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico respectivamente, años, lugar de residencia, nivel de educación, consumo de alcohol y tabaco, se asociaron a diferencias en la ingesta de nutrientes. Los análisis bioquímicos muestran que vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico fue aceptable para un estatus de un 75,7, 89,1 y 57,6 % de la población, respectivamente. Las concentraciones en plasma de ácido fólico fueron significativamente mayores en mujeres.

Se obtuvieron las siguientes conclusiones: los resultados muestran una estimación precisa del estatus nutricional para vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico en esta población del sur de España, factores como la edad, el lugar de residencia, el nivel cultural, el consumo de alcohol, de tabaco, pueden incrementar el riesgo de una inadecuada ingesta de estos nutrientes, sin embargo estos factores no afectan a los índices bioquímicos del estatus nutricional en este estudio (Planells y col., 2003). En los resultados de las vitaminas B₁ y B₂, se observó que la ingesta energética y de vitaminas fue significativamente mayor en hombres que en mujeres. La ingesta se encontró por debajo de 2/3 de la RDA para la vitamina B₁ en un 7,8 % en los hombres y en un 4,5 % en mujeres, mientras que se encontraron por debajo de 2/3 de las RDA para la vitamina B₂ el 18 % de los hombres y el 11,7 % de las mujeres. Los análisis bioquímicos mostraron que el estatus para la vitamina B₁ y la vitamina B₂ estaba por debajo de los niveles adecuados para la población de estudio en un 6,4 y 5,3 % respectivamente, (Mataix y col., 2003).

Las vitaminas del grupo B desempeñan un papel crucial en la función celular. El folato en la forma 5'-metiltetrahidrofolato es cosustrato requerido por la metionina sintasa para convertir la homocisteína a metionina y, por consiguiente, cuando se

acumula Hcy, la concentración de folato es baja. La vitamina B₁₂ es importante para el sistema nervioso ya que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales para mantener la integridad estructural de la mielina. La vitamina B₁₂ también es necesaria para la metionina para la síntesis de Hcy. Su deficiencia prolongada puede llevar a la degeneración del nervio y a daños neurológicos irreversibles.

La vitamina B₆ es necesaria para la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, una deficiencia de vitamina B₆ puede también contribuir a aumentar niveles de Hcy.

Varias investigaciones han indicado que las deficiencias subclínicas de nutrientes esenciales como los antioxidantes (vitaminas C y E), β-caroteno, la vitamina B₁₂, la vitamina B₆ y el ácido fólico en combinación con los trastornos relacionados con la nutrición, tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión y la diabetes, son importantes factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo. La principal manifestación de la deficiencia de folato es la anemia megaloblástica, también los trastornos gastrointestinales...La deficiencia de vitamina B₁₂ en adultos no es por lo general resultado de una disminución de la ingesta, sino más bien refleja la reducción de la absorción intestinal de la vitamina, por enfermedades como la gastritis atrófica que pueden alterar la producción de factor intrínseco, esencial para la absorción de vitamina B₁₂ en el intestino. Esta condición afecta principalmente a la capacidad de extraer la vitamina B₁₂ de los alimentos.

La deficiencia de vitamina B₁₂, deteriora la capacidad de la médula ósea para producir los eritrocitos y, por tanto, conduce a la anemia, similar a lo que se observa con la deficiencia de folato, también puede causar daños irreversibles en el sistema nervioso causando hinchazón, desmielinización y muerte de las neuronas, por otro lado, tenemos que ser conscientes de que la vitamina B₆ es principalmente un factor determinante de los niveles de Hcy postprandial, pero no en los niveles en ayunas. Así, en los estudios de los suplementos de vitamina B y Hcy, donde a menudo parece que la

vitamina B₆ tiene poco efecto sobre los niveles de Hcy quizás sea porque estos estudios no suele mirar en ayunas los niveles de Hcy (Sánchez-Moreno y col., 2009).

El trasplante intestinal se mide por el logro de la autonomía de nutrición clínica (CNA). Sin embargo, la capacidad de los injertos para mantener normales los niveles, incluidos los de micronutrientes y vitaminas todavía tiene que ser cuidadosamente evaluada.

*El objetivo del estudio consiste en realizar una primera observación clínica de casos aislados de deficiencia de piridoxal 5'-fosfato (PLP), este estudio prospectivo se diseñó para hacer frente a la incidencia de factores de riesgo y resolver **la deficiencia del PLP en pacientes receptores de trasplante intestinal**. Se midieron en suero PLP y homocisteína, antes y después del trasplante en intervalos frecuentes y se obtuvieron los siguientes resultados: la deficiencia de PLP se produjo en el 10 % de los candidatos y en el 96 % de los receptores dentro de una mediana de aparición de 30 días (rango: 4-118 días) después del trasplante, de este grupo, 41 % estaban recibiendo nutrición parenteral (PN), 41 % estaban recibiendo la alimentación enteral, y el restante 18 % ya ha alcanzado la CNA. El riesgo total acumulado es de 24 % a 15 días, 59 % a 30 días, 79 % a 45 días, y el 90 % a 90 días. Ninguno de los factores de riesgo, incluyendo las concentraciones de homocisteína, eran significativos. No obstante, el desarrollo de la deficiencia de PLP en la terapia de PN se asoció con una significativa ($p= 0,001$) demora en el logro de la CNA.*

A pesar del desarrollo de la deficiencia severa de la mayoría de los casos, ninguno de los sujetos experimentó manifestaciones clínicas de deficiencia de PLP por la pronta terapia de reemplazo. El seguimiento de una serie de concentraciones en suero de PLP se recomienda para los pacientes PN-dependientes, con síndrome de intestino corto, antes y después del trasplante para la detección precoz y la pronta iniciación de la terapia preventiva. A largo plazo la frecuencia de medición a intervalos se recomienda también, en particular para los receptores de trasplante, para evitar el diagnóstico tardío, a pesar de la consecución de la CNA y de prevenir la toxicidad de la sobredosis (Matarese y col., 2009).

*Se investigó, si la **administración de suplementos de vitamina B₆ tiene efecto beneficioso sobre la respuesta inmune en el paciente crítico**. En el estudio se incluyen 51 pacientes que permanecieron más de 14 días en la Unidad de Cuidados Intensivos. No se trató con suplementos vitamínicos a los pacientes antes de la realización del estudio. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los tres grupos, al grupo control (n = 20), a un 2º grupo se le administró una inyección diaria de 50 mg de vitamina B₆ (n=15), y a un 3º ,100 mg de vitamina B₆ (n=16) durante 14 días.*

Se realizaron medidas de PLP, piridoxal (PL) en plasma, de ácido 4-piridóxico en orina y del coeficiente de actividad alanina y aspartato aminotransferasa eritrocitaria (EALT-AC) (EAST-AC). Se determinaron al igual los niveles de albúmina sérica, hemoglobina, hematocrito, de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y de la respuesta inmune (glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos totales (TLC), T (CD3) y B (CD19), linfocitos T-helper (CD4) y supresores (CD8). Las concentraciones en plasma de PLP, PL, y 4-PA en orina, aumentaron significativamente en los dos grupos tratados. Linfocitos T y T-helper y el porcentaje de T-supresores se incrementó significativamente en el día 14 en el 2º grupo. El total de linfocitos, T-helper y T-supresores, aumentan significativamente en el 3º grupo en el día 14. No hubo cambios significativos con respecto a la respuesta inmune en el grupo control durante 14 días. Se llega finalmente a la conclusión: una gran dosis de suplementos de vitamina B₆ (50 ó 100 mg/día) podría compensar la falta de receptividad de plasma PLP a la ingesta de vitamina B₆, y aumentar aún más la respuesta inmune de los pacientes críticos (Cheng y col., 2006).

*El objetivo del siguiente estudio es **si la vitamina B₆ (piridoxal 5'-fosfato) en plasma ejerce efecto sinérgico o es independiente del marcador de inflamación (PCR) asociado al riesgo de (CAD) (Coronary Artery Disease), una posible explicación es que vitamina B₆ (PLP) es coenzima de síntesis de citoquinas y otros mediadores polipéptidos durante la respuesta inflamatoria**.*

Las concentraciones de PLP están asociadas negativamente con valores de hs-PCR en el grupo control. Sin embargo la presencia combinada de bajas

concentraciones de PLP en plasma y altos niveles de hs-PCR incrementan el riesgo de CAD (enfermedad crónica inflamatoria) donde la inflamación participa en todo el proceso de arterioesclerosis (Cheng y col., 2008).

La concentración de PLP está correlacionada negativamente con los niveles de hs-PCR (high-sensitivity C reactive protein). Sin embargo el PLP en plasma se asoció significativamente con la respuesta inmune tras los ajustes por edad, sexo, hs-PCR y otros indicadores de la vitamina B₆. **El PLP en plasma es un indicador significativo de la respuesta inmune** en humanos. Aunque será en estudios posteriores donde observaremos si la suplementación de vitamina B₆ en enfermos críticos mejora su respuesta inmune (Gori y col., 2007).

Existen bastantes evidencias sobre el papel de la hiperhomocisteinemia en la CAD (Coronary Artery Disease) y en otras enfermedades arteriales oclusivas como arteriosclerosis (mecanismo aún en estudio). Se estudia **el papel de la homocisteína y la vitamina B₆ en la inflamación**, dada la importancia que esta (la inflamación) tiene en la patogénesis de arterioesclerosis desde el inicio del proceso hasta en complicaciones trombóticas originadas durante la enfermedad. Las deficiencias nutricionales de vitaminas como la B₆ (coenzima de enzimas esenciales en vías de transulfuración, remetilación...en Hcy), pueden explicar el papel que juegan altos niveles de Hcy y bajos de vitamina B₆ en la inflamación.

La asociación entre nivel de respuesta inflamatoria y la Hcy puede estar mediada por la vitamina B₆. Estudios preclínicos indican que IL-6 puede interactuar con el metabolismo de la vitamina B₆ y comprometer la actividad de cistationina β -sintasa y el aumento de concentraciones de Hcy, durante la inflamación la vitamina B₆ puede ser movilizada desde el hígado y tejidos periféricos al lugar de inflamación, su deficiencia y el incremento de citoquinas proinflamatorias, puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica, la suplementación vitamínica por el momento sólo parece ser eficaz en situaciones de altos niveles de citoquinas proinflamatorias y de Hcy (Gori y col., 2007).

*Sabemos de la importancia que puede llegar a tener la **ingesta de vitaminas del grupo B (incluida B₆) en cuanto a la prevención de ciertos tipos de cáncer** como vemos en este estudio (casos-controles) realizado en México.*

La metilación del ADN es un proceso epigenético de control de transcripción del genoma humano en el cual están incluidos los genes implicados en la iniciación y progresión del cáncer. Estudios clínicos han sugerido que la explicación biológica que explica el efecto protector de algunos nutrientes podría estar vinculado con la metilación del ADN, el folato es uno de los principales donantes de metilo y se ha demostrado que desempeña un papel clave en la metilación del ADN, reparación y síntesis al actuar como co-factor y/o sustrato de esta vía metabólica. Asimismo, la actividad de una enzima clave, la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) también se ha demostrado que influye en la metilación del ADN.

Se observa una leve reducción en el riesgo de presentar cáncer gástrico entre personas con el genotipo MTHFR 677 TT con alto consumo de folato (OR= 0,23; IC del 95 % 0,06-0,84), colina (OR= 0,55, IC 95 % 0,33-0,9) y vitamina B₆ (OR= 0,59, IC 95 % 0,36-0,96) en comparación con personas con el genotipo MTHFR 677 CC “interacción con el folato”, los transportadores del genotipo MTHFR TT se incrementan en situación de riesgo de cáncer gástrico en comparación con los del genotipo MTHFR CC, es probable que la prevención de cáncer gástrico requiera recomendaciones dietéticas en función del genotipo de la persona, sin embargo, la información disponible a este respecto es aún muy limitada (Galván, y col., 2009).

*En un gran estudio casos-controles (incluido en el Estudio de la Prevención del Cáncer ATBC cohorte) estadísticamente **la relación de la dosis-respuesta inversa significativa se encontró entre los niveles en plasma de PLP y el riesgo de cáncer pancreático**: el riesgo de los sujetos en los más altos terciles de PLP era mitad el riesgo de los sujetos en el tercentil más bajo, curiosamente, el 50 % de la población del estudio presentan bajos niveles en plasma de PLP (< 30 nmol/L). Éste es el primer estudio que observó una asociación inversa entre las concentraciones en plasma de PLP y el riesgo de cáncer pancreático.*

Se ha mostrado que deficiencias en PLP dañan la función exocrina del páncreas en animales experimentales. Se encontraron en plasma, amilasas pancreáticas, tripsina y actividades de quimiotripsina disminuidas. Esta situación puede llevar teóricamente a la digestión incompleta en ratas (deficientes en vitamina B₆ procedente de los alimentos), a una mayor liberación de colecistoquinina duodenal, y estimulación de la síntesis de la enzima pancreática, hipertrofia, e hiperplasia de tejido exocrino, aumentando la susceptibilidad del páncreas (a los carcinógenos), de hecho, la hipercolecistokinemia crónica se ha mostrado que mejora en la carcinogenesis pancreática en experimental animal.

Finalmente, los animales que reciben inhibidores de las reacciones de metilación celulares desarrollan pancreatitis hemorrágicas agudas como consecuencia de la destrucción autolítica del páncreas y se sabe bien que la pancreatitis crónica aumenta el riesgo de cáncer pancreático.

Se sugiere que la vitamina B₆ pueda tener un papel importante para ser quimioprotector contra el cáncer de mama, también en cáncer de pulmón, próstata... la ingesta de vitamina B₆ y ácido fólico, y concentraciones en plasma de PLP y ácido fólico (era más bajo) en pacientes que tenían infarto de miocardio que en controles. También informaron que la frecuencia de infarto de miocardio se correlacionó negativamente con ácido fólico y vitamina B₆.

Otros estudios confirmaron la asociación de Hcy y vitamina B₆. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que niveles en plasma ligeramente elevado o en suero de Hcy son prevalentes en la población general y son asociados con riesgo aumentado para enfermedad cardiovascular, independiente de riesgo cardiovascular clásico (Spinneker y col., 2007).

Vitaminas del grupo B y los polimorfismos en los genes que codifican enzimas que intervienen en la transferencia de un carbono puede afectar la síntesis de ADN y la metilación y por lo tanto estar implicados en la carcinogénesis.

Datos previos sobre las vitaminas B₂ y B₆ y los polimorfismos genéticos que no conlleven MTHFR como factores de riesgo para el cáncer gástrico (GC) son escasos e inconsistentes. En este estudio de casos y controles en el Espacio Europeo de Investigación Prospectiva sobre cáncer y nutrición, los casos (n= 235) y controles (n= 601) fueron agrupados por edad, sexo, y el tiempo de toma de muestras de sangre. Las vitaminas B₂ y B₆ se midieron en plasma, y la suma de riboflavina, y flavina mononucleótido se utilizó como variable de exposición principal de estado de la vitamina B₂, mientras que la suma de ácido piridoxal 5'-fosfato, piridoxal y 4 piridóxico-se utilizó para definir el estado de la vitamina B₆. Además, se determinaron 8 polimorfismos relacionados con la transferencia de un carbono.

Los riesgos relativos para el riesgo de GC se calcularon con la regresión logística condicional y ajustada según el estado de infección por Helicobacter pylori y el consumo de tabaco. Ambas relaciones fueron más fuertes en individuos con enfermedades crónicas grave gastritis atrófica. Los polimorfismos no se asociaron con riesgo de CG y no se observó modificaciones en la relación cáncer y la vitamina.

En resumen, los resultados de este estudio de cohorte europea a gran escala demostraron una asociación inversa entre la vitamina B₂ y el riesgo de GC, y una asociación inversa significativa entre la vitamina B₆ y el riesgo de GC (Eussen y col., 2010).

Estudios recientes demuestran como parte de la respuesta inflamatoria sistémica, que las concentraciones en plasma de PLP se reducen de tal manera que la relación entre PLP en plasma y en glóbulos rojos está alterada, por ejemplo, en pacientes con enfermedad crítica, la suplementación con vitamina B₆ se asocia con un aumento en las concentraciones de PLP en glóbulos rojos, pero no en el plasma.

Los mecanismos subyacentes son aún inciertos. Cheng y col. (2006), informaron que, durante la suplementación de la vitamina B₆ en pacientes en estado crítico, las concentraciones en plasma de PL aumentaron 15-20 veces, mientras que en plasma las concentraciones de PLP aumentan 3 veces. Sin embargo, no está claro si la reducción

en las concentraciones plasmáticas de PLP en enfermos críticos es dada la reducción vinculante de PLP a la albúmina, aumento de la hidrólisis de la fosfatasa alcalina por el PLP, o ambos.

Se ha reconocido que la actividad fisiológica de la coenzima de la vitamina B₆, (PLP), se requiere para la síntesis de ácido nucleico y la síntesis de proteínas, para la multiplicación celular.... la deficiencia de la vitamina B₆ causa un efecto más profundo sobre el sistema inmune que las deficiencias de cualquier otra vitamina del grupo B. De hecho, niveles bajos de vitamina B₆ parece perjudicar a la proliferación de linfocitos en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades graves (Vasilaki y col., 2008).

*En el siguiente estudio prospectivo en el que intervienen 94 pacientes críticos, aunque completan el estudio finalmente 46. Se evaluó **la ingesta de vitamina B₆ y el estado de los pacientes críticos**. La relación entre los indicadores de estado de la vitamina B₆ y la gravedad de la enfermedad y los resultados en estos pacientes también fueron examinados.*

La ingesta de vitamina B₆ se recogió durante 14 días. El estado de la vitamina fue evaluado por medidas directas (plasma piridoxal 5'-fosfato (PLP), piridoxal (PL), y ácido 4-piridoxico en orina (4-PA)) y medidas indirectas (mediante el coeficiente de actividad de las enzimas, alanina (EALT-AC) y aspartato (EAST-AC) aminotransferasa eritrocitaria).

Los pacientes tenían una adecuada ingesta de vitamina B₆ (16,3 ± 19,4 mg) durante el estudio de 14 días. La media de ingesta de vitamina B₆, fue significativamente superior en los 14 días que en el día 1 (p < 0,001). Sin embargo, en plasma las concentraciones de PLP y PL disminuyeron significativamente en el día 14 después de la admisión (p < 0,05). El coeficiente de actividad de aspartato transaminasa eritrocitaria no ha cambiado significativamente. El 4-PA urinario aumentó significativamente en el día 14.

No se encontraron relaciones significativas entre las puntuaciones de APACHE II y los resultados clínicos (la duración en la Unidad de Cuidados Intensivos y la estancia hospitalaria, la duración de la asistencia respiratoria) de los pacientes, la ingesta de vitamina B₆ o indicadores de estado.

En definitiva, los pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, presentan una ingesta adecuada de vitamina B₆, por lo tanto, la gravedad de la enfermedad y los resultados no deberían verse afectados por el estado de vitamina B₆.

Sin embargo, hemos observado que el plasma las concentraciones de PLP y PL disminuyeron significativamente, mientras que la ingesta de vitamina B₆ se incrementó significativamente en el día 14, las condiciones clínicas críticas y complejas en el metabolismo de estado crítico, pueden explicar la reducción de plasma PLP y PL, dado que la deficiencia de vitamina B₆ causa efectos profundos sobre la función del sistema inmunológico, la dieta o la ingesta de vitamina B₆ complementada se sugiere para los pacientes hospitalizados (Huang y col., 2002).

Las células deben garantizar la integridad de la información genética antes de la división celular, la pérdida de la integridad del genoma es particularmente relevante para la tumorigénesis, donde se cree que contribuye a la rápida evolución de la célula maligna, hacia el fenotipo canceroso. Es por lo tanto, imperativo que entendamos cómo las células deben mantener la integridad del genoma y que se pierde durante la tumorigénesis.

*En este estudio, se desarrolló un ensayo que permitió interrogar sistemáticamente cada gen de la levadura *S. cerevisiae* para su respectiva contribución **a la integridad del genoma**. Se presenta la identificación de nuevos genes que aumentan la tasa de inestabilidad genómica en la levadura cuando están suprimidos, para nuestra sorpresa, uno de los genes que hemos identificado, BUD 16, codifica la enzima quinasa piridoxal, Pdxk, que actúa en el metabolismo de la vitamina B₆.*

Se demuestra que las influencias de piridoxal kinasa en la estabilidad del genoma (Figura 18), son mediante la promoción de la conversión de vitamina B₆ de la dieta en su forma biológicamente activa, piridoxal 5' fosfato. Este trabajo indica que los metabolitos de la vitamina B₆ son esenciales para mantener la estabilidad del genoma y apoya una hipótesis de que la vitamina B₆ reduce el riesgo de cáncer por la reducción de reordenamientos del genoma (Kanellis y col., 2007).

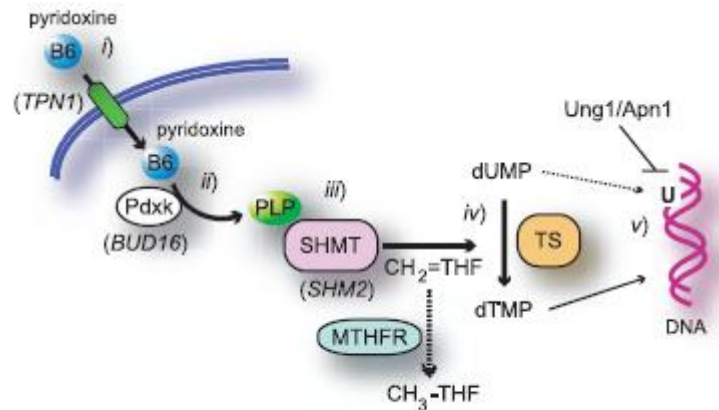


Figura 18. La vitamina B₆ y la biosíntesis de dTMP (Kanellis y col., 2007).

El injerto mediante bypass arterial coronario, se realiza en cirugía con frecuencia y eficazmente, sin embargo, complicaciones peri operatorias relacionadas con lesión de isquemia-reperfusión, incluyendo infarto de miocardio (IM), siguen siendo común y se traducen en morbilidad y mortalidad significativas. MC-1, un metabolito natural de piridoxina y antagonista puro de los receptores, evita la sobrecarga de calcio celular y puede reducir la lesión de isquemia-reperfusión. En fase 2 los datos de los ensayos sugieren que MC-1 puede reducir la muerte o IM en pacientes de alto riesgo sometidos a esta cirugía. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de los MC-1 administrado inmediatamente antes y durante 30 días después de la cirugía en pacientes sometidos a la cirugía.

Los pacientes (3023, intermedio/alto riesgo) recibieron MC-1, 250 mg/día (n= 1519), o placebo (n= 1504), inmediatamente antes y durante 30 días después de la cirugía.

El resultado primario de eficacia se produjo en 140 de 1.510 pacientes (9,3 %) en el grupo MC-1 y 133 de 1.486 pacientes (9,0 %) en el grupo placebo (riesgo relativo, 1,04; intervalo de confianza del 95 %, 0,83-1,30; $p = ,76$), por todas las causas de mortalidad fue mayor entre los pacientes asignados a MC-1 que el placebo en 4 días (1,0 % vs 0,3 %, $p = ,03$), pero fue similar a los 30 días (1,9 % vs 1,5 %, $p = ,44$). No hubo diferencias desde las 8 a las 24 horas del área bajo la curva CK-MB entre el MC-1 y los grupos placebo. En esta población de intermedio a alto riesgo, en los pacientes sometidos a cirugía (injerto del bypass arterial), MC-1 no reduce el componente de muerte cardiovascular o IM no mortales (Alexander y col., 2008).

*Se quiere determinar si **administrar altas dosis de ácido fólico y vitaminas B** diariamente **reducen la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica** (aclaramiento de creatinina de 30 ml/min.) y con altos niveles de homocisteína (15 mol/L).*

Los participantes en el estudio reciben una cápsula diaria que contiene 40 mg de ácido fólico, 100 mg de clorhidrato de piridoxina (vitamina B₆), y 2 mg de cianocobalamina (vitamina B₁₂) o un placebo. La media basal del nivel de homocisteína fue 24,0 mol/L en el grupo que recibe el suplemento de vitaminas y 24,2 mol/L en el grupo que recibe el placebo. Se redujo 6,3 mol/L (25,8 %, $p < ,001$) en el grupo que recibe las vitaminas y el 0,4 mol/L (1,7 %, $p = ,14$) en el grupo que recibe el placebo, a los 3 meses, pero no hubo efecto significativo sobre la mortalidad (448 muertes por grupo que toman vitaminas frente a 436 en el grupo que recibe el placebo).

No se demostraron efectos significativos para los resultados secundarios o reacciones adversas: IM, trombosis...El tratamiento con dosis altas de ácido fólico y vitaminas B no mejoraron la supervivencia o reducción de la incidencia de la enfermedad vascular en pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (Jamison y col., 2007).

La relación entre las concentraciones plasmáticas y eritrocitos de vitamina B₆ se altera como respuesta a la inflamación sistémica en pacientes críticos. En el

siguiente estudio (Gray y col., 2004), tratan de examinar la interrelación entre las concentraciones de piridoxal (PL) y piridoxal fosfato (PLP) en plasma, en glóbulos rojos y en glóbulos blancos de pacientes críticos.

El día de admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos los valores de PL y PLP fueron significativamente diferentes respecto al grupo control ($p < 0,001$ y $< 0,01$, respectivamente), así como en glóbulos rojos ($p < 0,001$ y $p < 0,05$, respectivamente), siendo la proporción (PLP: PL) en plasma y en glóbulos rojos significativamente menor en el enfermo crítico.

En pacientes críticos la proporción PLP: PL en plasma fue significativamente menor que en glóbulos rojos ($p = 0,001$) y en leucocitos ($p = 0,008$). La concentración de PL en plasma está directamente asociada con la de glóbulos rojos y blancos. Lo cual también se relacionó con la concentración de PLP en las mismas, y como se ha mencionado previamente, la relación PLP y PL plasmática presentó alteraciones significativas en el estado crítico.

Este efecto fue menos pronunciado en las células rojas y leucocitos, por lo tanto, estos resultados confirman la hipótesis de que las concentraciones intracelulares de PLP tienen más probabilidades de ser una medida fiable de la situación crítica (Vasilaki y col., 2008).

SUJETOS Y METODOLOGÍA

3.- Sujetos y Metodología

El diseño general se basa de un estudio multicéntrico observacional prospectivo, analítico, con seguimiento en los pacientes críticos, desde el ingreso en la UCI hasta el día séptimo de estancia, comparando con un grupo control de individuos sanos de similares características.

3.1.- Metodología utilizada en personas sanas

3.1.1.- Diseño del estudio en personas sanas

El estudio realizado al grupo control es descriptivo transversal.

Las evaluaciones y analíticas realizadas para el estudio se muestran en la Figura 19.

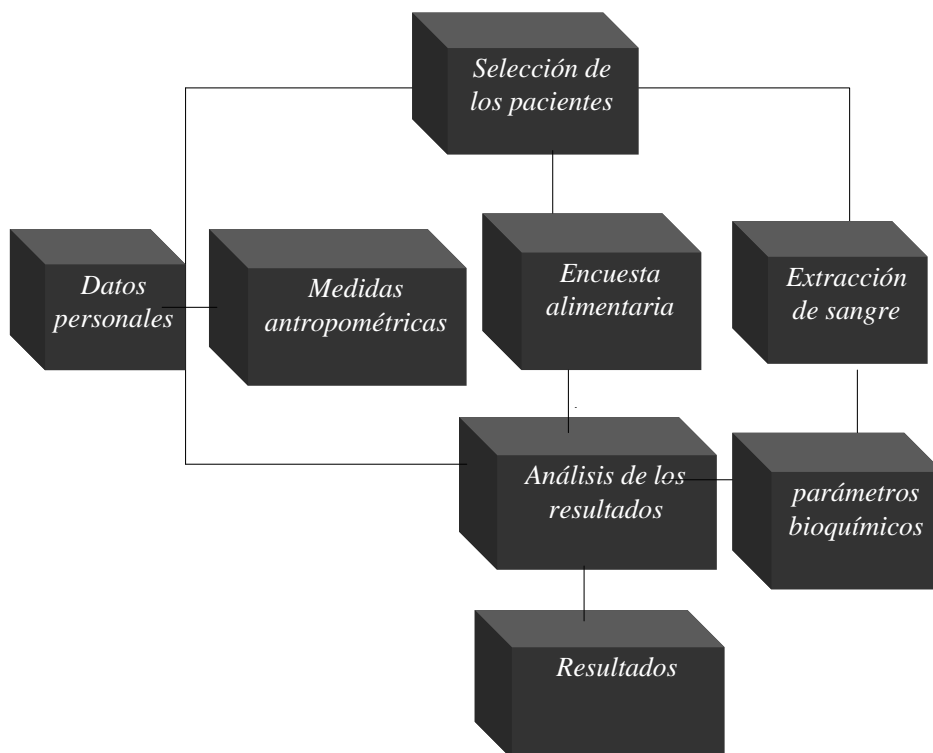


Figura 19. Diseño del estudio en personas sanas

3.1.2.- Población sana objeto de estudio y selección de la muestra

La población de referencia está constituida por un colectivo de personas adultas y sanas, con edades comprendidas entre los 21 y 59 años, al que se realiza una encuesta y extrae una muestra de sangre para las pruebas bioquímicas posteriores.

*Se establecieron en los **criterios de inclusión** tanto la aceptación firmada de los sujetos a participar en el estudio, como su mayoría de edad. Dichos sujetos no debían presentar ningún tipo de patología que pudiera afectar a su situación nutricional.*

3.1.3.- Tipo de muestreo en población sana

Se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo, ya que se incluyeron todos los sujetos que, cumpliendo los criterios aceptaron entrar en el estudio.

El tamaño de la muestra se calculó a partir del paquete estadístico Epi Info™ Versión 3.5.2, empleando los datos obtenidos en 50 individuos, e incluyendo las variables cuantitativas: homocisteína, proteína C-reactiva, poder antioxidante total, ingesta de nutriente, y valores de ingesta y bioquímicos de vitaminas, todas tomadas en los dos momentos de estudio en el paciente crítico. Para cada variable se calculó la diferencia de medias asumiendo un error mínimo del 5% y el nivel de confianza del 95%.

El estudio se realizó con un tamaño de muestra superior al indicado por el cálculo, para afianzar los resultados significativos, siendo 100 para individuos control y 103 en pacientes críticos.

3.1.4.- Recogida de datos en población sana

Se recogen datos personales para valorar la ingesta de alimentos y nutrientes de cada una de las personas seleccionadas, mediante una entrevista personal en el momento de la cita concertada, para la realización de la encuesta nutricional y de la extracción de sangre.

3.1.5.- Valoración de ingesta nutricional en población sana:

- *Análisis o valoración de la ingesta actual de alimentos.*
- *Valoración antropométrica.*
- *Valoración bioquímica.*

Análisis de la ingesta en población sana

Anteriormente ya se ha comentado que para el análisis de la ingesta de alimentos se emplearan básicamente dos técnicas de trabajo: recordatorio de 24 h y estudio de la frecuencia de consumo de alimentos (que nos aportará información sobre la ingesta del individuo y de poblaciones a largo plazo, al igual que de hábitos de consumo de determinados grupos de alimentos, lo que hace que se obtengan datos más ajustados a la realidad). Ambas aplicadas mediante entrevista con el fin de conocer con exactitud los hábitos alimentarios de los pacientes. Al inicio del estudio se utiliza el recordatorio de 24 horas de 3 días (incluyendo un festivo) y el estudio de la frecuencia de consumo de alimentos.

Las entrevistas serán realizadas por personal especializado en el empleo de estas técnicas, y como material de apoyo para la realización de las entrevistas se emplearan:

- Los cuestionarios previamente elaborados (datos personales y hábitos relacionados (si realiza ejercicio físico, si fuma o no, si consume alcohol, qué medicamentos toma....)).
- Álbumes fotográficos de alimentos y platos normalmente utilizados en nuestro país.
- El programa informático para la transformación de alimentos en nutrientes utilizado es: Nutriber® (Mataix y col, 2006).

Determinaciones antropométricas en población sana

La talla y el peso se medirán mediante el empleo de un tallímetro (aprecia 1 mm) y una balanza de contrapeso.

La medida de los pliegues cutáneos se realizara con un lipocalibre capaz de apreciar 0,2 mm.

El peso, expresado en kg (indicador global de la masa corporal) y la talla, expresada en cm (es el parámetro fundamental para estimar el crecimiento en longitud, pero es menos sensible que el peso a las deficiencias nutricionales. En nuestro medio, la talla aisladamente tiene muy poco valor para evaluar el estado nutricional, en cambio es extraordinariamente útil combinada con otros datos antropométricos, especialmente con el peso). Los pliegues cutáneos proporcionan una mayor precisión en el contenido de la grasa corporal.

Análisis bioquímico en población sana

Las determinaciones de proteínas totales, albúmina, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, lipoproteínas (HDL, LDL), colesterol, glucosa, cortisol, parathormona, n° total de linfocitos en suero serán realizadas por el laboratorio del hospital empleando las técnicas habituales para este tipo de análisis.

3.2.- Metodología utilizada en la evaluación del estado nutricional del paciente crítico

Se trata de un estudio multicéntrico observacional prospectivo y analítico en el que se siguieron a los pacientes incluidos desde su ingreso hasta el séptimo día de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de diferentes hospitales del área provincial y capital de Granada: Virgen de las Nieves, San Cecilio, General de Baza y Santa Ana de Motril.

3.2.1.- Diseño del estudio en paciente crítico

Las evaluaciones y analíticas realizadas para el estudio en críticos se muestran en la Figura 20.

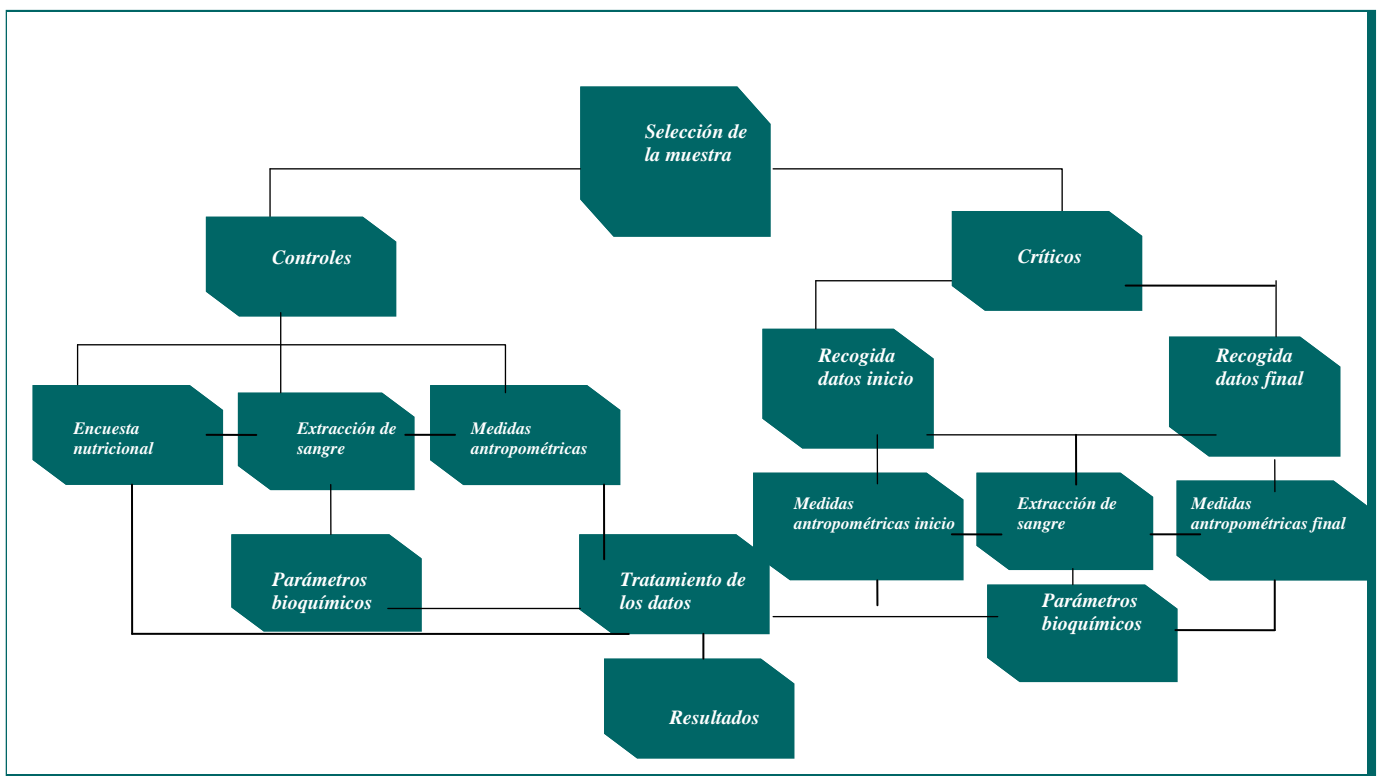


Figura 20. Diseño del estudio en el paciente crítico

3.2.2.- Población crítica objeto de estudio y selección de los pacientes

Se trata de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital y que cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- *Pacientes mayores de 18 años.*

- *Situaciones clínicas que impidan que los pacientes por si mismos tomen alimentación oral, entre las que se encuentran alteraciones neurológicas (accidentes cerebrovasculares, lesiones degenerativas neurológicas, tumores del sistema nervioso central, infecciones, polineuritis...), musculares o esqueléticas (distrofia muscular, miastenia gravis...).*

- *Situaciones que afectan a la boca o el tracto digestivo alto e impidan parcial o totalmente o contraindiquen el paso de nutrientes por esta vía a las demás porciones del sistema digestivo (neoplasias, traumas, obstrucciones benignas, cirugía, fístulas del tracto digestivo alto, trastorno funcional en el esófago y duodeno).*

- *La permanencia en la Unidad de Cuidados Intensivos sea de al menos 7 días.*

Se realiza igualmente, el consentimiento informado para la “Evaluación del estado nutricional y Estrés oxidativo” que será firmado por parte del paciente o familiar del mismo (Anexo 3).

La selección de los pacientes (Figura 21) se ha realizado según los siguientes **criterios de inclusión:**

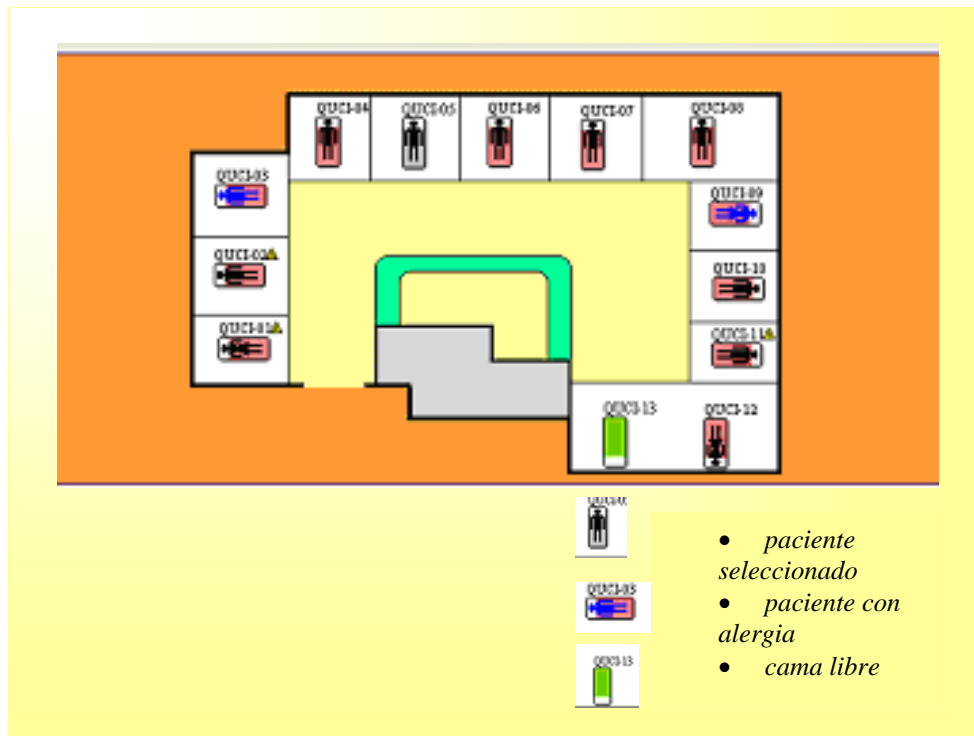


Figura 21. Metodología empleada en la selección de los pacientes

- El paciente ha de presentar SIRS
 - Temperatura mayor 38 ° C o menor 36 ° C.
 - Frecuencia cardiaca mayor 90 latidos/min.
 - Frecuencia respiratoria mayor 20 rpm o PCO₂ menor 32 mmHg.
 - Recuento leucocitos menor 12000 mm o menor 4000 mm o menor 10 % de cayados.
 Al menos se han de cumplir 2 de los requisitos anteriores.
- El paciente ha de cumplir APACHE
 - La puntuación mínima: 15
- Al paciente se le suministra nutrición artificial (nutrición enteral y/o parenteral)

A continuación se describen los **criterios de exclusión** seguidos para el estudio. Se eliminará del mismo:

- Rechazo por parte del paciente o familiares a participar en el estudio.
- Ser menor de edad
- Embarazo
- El paciente no se puede encontrar en situación de aislamiento (enfermedades altamente contagiosas), que presente alergias, cáncer, SIDA, etc., y en general patologías que alteren gravemente los parámetros bioquímicos analizados.
- El paciente con intolerancia o contraindicación al uso de la vía enteral.
- El paciente cuya estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos no supere los 7 días.
- El paciente que ingiera vía oral alimentos antes de la obtención de la muestra analítica al inicio (día 0 del estudio).
- El paciente presente patologías que alteren gravemente los parámetros bioquímicos analizados

3.2.3.- Tipo de muestreo en el paciente crítico y obtención de la muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo, ya que se incluyeron todos los pacientes que, cumpliendo los criterios aceptaron entrar en el estudio, una vez concluida la fase de estabilización hemodinámica, se realizó a todos los pacientes la extracción total de 20 ml de sangre a primera hora de la mañana, procedimiento que se repitió a los 7 días del ingreso.

3.2.4.- Tratamiento de la muestra en el paciente crítico

La sangre venosa recogida en tubos de vacío (Venoject[®]) procedemos a la separación del plasma de eritrocitos a 3000 rpm/15 min. 4°C en centrifuga refrigerada. A continuación 3 lavados con solución salina isotónica 0,9 %. El plasma así obtenido, se transfirió a tubos ependorff de polipropileno con pipetas pasteur de plástico, en condiciones de oscuridad, almacenándolas a - 80° C, hasta su posterior análisis. En el momento de proceder a las determinaciones las muestras se descongelaron en hielo.

3.2.5.- Recogida de datos en el paciente crítico

La recogida de datos se realiza a partir de los datos obtenidos mediante la analítica de parametros bioquímicos, medidas antropométricas y de la información recogida del soporte nutricional artificial suministrado al paciente por parte del servicio médico del Hospital.

3.2.6.- Valoración de aporte nutricional en el paciente crítico

Se hará al recibir la interconsulta para el soporte nutricional especial de los pacientes, siguiendo el protocolo utilizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen de las Nieves (Granada) y durante el tiempo que el paciente esté sometido a soporte nutricional artificial (nutrición enteral y/o parenteral, siendo revisada diariamente.

En la Unidad de Nutrición y el Servicio de Farmacia del Hospital se dispone de fórmulas especiales comercialmente diseñadas y cuyos componentes tienen características y propiedades particulares para diferentes grados de estrés metabólico y diferentes estados patológicos específicos, que se indican según la patología general, las condiciones clínicas y el estado en que se encuentra el tracto digestivo del paciente.

Estos soportes nutricionales tienen una composición definida, según los requerimientos del paciente, de todos los nutrientes, por lo que con esta información y

conociendo el volumen que ingieren los pacientes se calculará la ingesta real diaria de cada uno de ellos, así como de la energía.

La adecuación de las fórmulas administradas respecto a los requerimientos nutricionales, se realiza mediante el cálculo previo de las necesidades tanto de energía (utilizando la fórmula de Long modificada), como de proteínas y nitrógeno, teniendo en cuenta el estado hipermetabólico en el que se encuentran los pacientes. La adecuación en el aporte de micronutrientes (selenio, zinc, magnesio, cobre y manganeso y las vitaminas A, grupo B, C y E) se realiza tomando como referencia el Recommended Dietary Allowance (RDAs) del Food and Nutrition Board of National Research Council (FNB-NRC), teniendo en cuenta también los requerimientos específicos propuestos últimamente para los pacientes críticos con y sin sepsis recomendados por la ASPEN.

Se requiere para realizar una valoración del perfil calórico de una persona así como para su posterior comparación con la ingesta realizada es necesario establecer unos requerimientos de referencia.

El gasto energético total (GET), se puede dividir en tres componentes:

- *Tasa metabólica basal/reposo (TMR) ó Gasto energético en reposo (GER).*
- *Gasto energético asociado a la actividad física.*
- *Energía para el efecto termogénico digestivo. (La asimilación de macronutrientes tras su ingesta, induce un aumento de la tasa metabólica. La presencia o no del efecto termogénico de la digestión, así como su magnitud y duración depende de numerosos factores (proporción de proteínas, hidratos de carbono, grasas, fibra, grado de estrés psicológico, edad, etc.). En general, este efecto termogénico supone entre el 5-10 % del GET)).*

La Tasa metabólica en reposo: es el gasto energético del organismo necesario para asegurar el mantenimiento de la vida (en reposo, en ayunas y en neutralidad térmica). Va a depender del tamaño corporal, el sexo y la edad.

Actualmente se recomienda alimentar a los pacientes con el 100 % del gasto energético en reposo, sin factores de estrés o de actividad, teniendo en cuenta las calorías totales y no sólo las calorías proteicas, procurando una relación entre los macronutrientes de:

- 50 % hidratos de carbono.
- 20 % proteínas.
- 30 % grasa.

Sabiendo esto, las ecuaciones empleadas para el cálculo del gasto energético en pacientes en estado crítico deben cumplir al menos estos dos requisitos:

- Habitualmente se parte de ecuaciones empleadas para el cálculo en individuos sanos, multiplicadas por un factor de estrés.

- Emplean factores que pueden cambiar a menudo resultando más adaptables a la evolución del paciente.

Esto se cumple en la siguiente ecuación:

$TMR (kcal/d) = HBE (0, 85) + V (33) + Tm (175) - 6,433$, donde:

- $V \pm$ Ventilación por minuto (l/min.).

$Tm \pm$ Temperatura corporal máx. del día.

- $HBE \pm$ Harris Benedict (peso real).

Ecuación Harris Benedict:

Varones $TMB (kcal) = 66 + 13,7P + 5T - 6,8E$

Mujeres $TMB (kcal) = 655 + 9,6P + 1,8T - 4,7E$

P= peso (kg); T= talla (cm); E= edad (años).

La manera más general que podemos aplicar para el cálculo del gasto energético es la recomendada por la ASPEN que recomienda que el aporte calórico este comprendido en un rango de 20–35 kcal/kg/día. Estas fórmulas se utilizaran con criterios orientativos para adaptarse a los protocolos del hospital.

3.3.- Valoración bioquímica en personas sanas y paciente crítico

Para realizar una valoración de los parámetros clínicos, nutricionales, y marcadores de situación antioxidante e inflamatoria, previa recogida de muestras biológicas, se han llevado a cabo diferentes técnicas analíticas.

3.3.1.- Recogida de muestras para determinación de parámetros bioquímicos en población sana y en el paciente crítico

En el caso de los individuos que forman parte del grupo control, la extracción de sangre se realizó en ayunas, a 1^a hora de la mañana en los sujetos que se ofrecieron voluntarios a participar en el estudio y para la determinación de los correspondientes parámetros bioquímicos.

En el caso de pacientes críticos, igualmente se recogió la muestra según protocolo del hospital, preservando en todo momento al paciente de cualquier tipo de invasión extraordinaria a la indicada por su médico intensivista y previo consentimiento informado.

En todos los casos, la muestra de sangre se extrajo por personal titulado.

La sangre así extraída se procedió a centrifugar para separación de plasma y eritrocitos, y posteriormente se dividió en alícuotas que se emplean para su análisis en el Hospital Virgen de las Nieves y en el Instituto de Nutrición de la Universidad de Granada.

3.3.2.- Determinaciones bioquímicas generales en población sana y en el paciente crítico, PAO y PCR

Se determinaron la albúmina, la prealbúmina las proteínas totales, la bilirrubina, el ácido úrico, la cianocobalamina, el ácido fólico y la homocisteína total, todas ellas mediante técnicas de inmunoensayo colorimétricas, siguiendo los procedimientos de control y calidad establecidos (Tabla 26).

Magnitudes bioquímicas	Métodos	Valores de referencia
Bilirrubina	Método diazoico (En autoanalizador Roche/Hitachi MODULAR P)	0-1 mg/100mL
Ácido Úrico	Test enzimático colorimétrico (En autoanalizador Roche/Hitachi MODULAR P)	H: 3,0-7,0 mg/dL M: 0,8-1,2 mg/dL
Proteínas totales	Test colorimétrico Test enzimático colorimétrico (en autoanalizador Roche/Hitachi MODULAR P)	6,0-7,5 g/dL
Albúmina	Test inmunturbidimétrico (en autoanalizador Roche/Hitachi MODULAR P)	3, 4-5,5 g/dL
Cianocobalamina	Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), (Elecsys 2010 y MODULAR ANALYTICS E170 de ROCHE Diagnostics S.L)	240-900 pg/dL
Ácido fólico	Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), (Elecsys 2010 y MODULAR ANALYTICS E170 de ROCHE Diagnostics S.L)	4, 2-19, 9 mg/dL
Homocisteína	Inmunoensayo de Polarización de fluorescencia (FPIA), (IMx® Homocysteine de ABBOTT Laboratorios S.A.)	5-12µmol/L
PCR	Inmunonefelometría con analizador de imagen (Sistemas Inmunoquímicos Beckman Coulter)	0,1-1 mg/dL

Tabla 26. Determinación de parámetros bioquímicos y valores de referencia

Determinación del Poder Antioxidante Total (PAO)

Al evaluar poder antioxidante total se evalúa el nivel de antioxidantes con substrato de reacción que en este caso es el Cu^{2+} este se va a reducir en Cu^+ cuando están bajo los niveles de acción de antioxidantes. Cuando el Cu^+ está reducido aparece un color que puede ser detectado con una luz de 480- 490 nm. La capacidad antioxidante se puede calcular en función de la cantidad de Cu^+ formado (Miller y col., 1993).

3.3.3.- Determinación analítica de las vitaminas del grupo B y homocisteína en población sana y en el paciente crítico

Las vitaminas B₁, B₂ y B₆ han sido determinadas mediante la técnica de estimulación coenzimática de estas vitaminas en el eritrocito (Vuilleumier y col., 1983). Si se produce una leve respuesta a la estimulación coenzimática indicará la existencia de una alta saturación enzimática en dicho coenzima.

Los resultados se expresan como coeficiente de activación enzimática (α)=actividad enzimática de la muestra con enzima añadida/actividad aumentada de la muestra sin coenzima añadida. Este coeficiente tendrá valores inversamente proporcionales a los niveles de vitamina en sangre del individuo y dependiendo de la vitamina B que se trate, presenta unos márgenes determinados que nos indicará si existe o no riesgo de deficiencia o incluso si la deficiencia está ya instaurada.

La lectura de estas 3 vitaminas se realiza en lector de placas (Figura 22) (BIO-TEK INSTRUMENTS, INC., VERMONT, USA) en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, de la Universidad de Granada.



Figura 22 Lector de placas Biotek inst.

Respecto al **control de calidad de las técnicas**, al no existir controles de estimulación enzimática que confirmen la sensibilidad y reproducibilidad del método, se realizó llevando a cabo un control de calidad a partir de muestras de referencia de eritrocitos de individuos sanos (grupo control del estudio). Los resultados obtenidos se describen a continuación:

El coeficiente de variación de la actividad enzimática ha resultado ($n=100$):

- Para la tiamina, α -TKE = $\pm 2,1$ % (valor medio 1,05 en 100 muestras).
- Para la riboflavina, α -GRE = $\pm 2,4$ % (valor medio 1,03 en 100 muestras).
- Para la piridoxina, α -ASTE = $\pm 2,5$ % (valor medio 1,2 en 100 muestra).

Vitamina tiamina

La determinación de la tiamina se realiza mediante la estimulación de la enzima transketolasa eritrocitaria (TKE) por parte del pirofosfato de tiamina (TPP), midiéndose la pseudoheptulosa generada en la reacción enzimática, empleando ácido sulfúrico en la reacción de coloración.

En este análisis las muestras de sangre (procedentes de la extracción a los pacientes) son recogidas en tubos de vacío VT-070SACD, provistos de estabilizador (citrato) para mantener al eritrocito intacto, bajo condiciones estériles, de oscuridad y de temperatura (4° C), hasta su posterior analítica. Los reactivos empleados son de

grado analítico de la casa Merck (Darmsatad, Alemania) y las enzimas y sustratos son de la casa Boehringer (Manheim, Alemania).

Los eritrocitos se lavaron 3 veces en solución salina isotónica y posteriormente se rompe el eritrocito con saponina. El hemolizado se trata, por un lado con tampón fosfato pH 7,4 y por otra parte con el mismo tampón adicionado de TPP, y se incuba durante 15 minutos a 37° C. A continuación se añade una solución de sustrato y se incuba durante 20 min., se precipitan las proteínas y se le añade ácido sulfúrico (5 ml) que al hervir da una coloración. La absorbancia se mide a 350 nm (mínimo de absorbancia) y a 405 nm (pico de absorbancia), empleándose cubetas de cuarzo de 10 mm y espectrofotómetro de ultravioleta-visible de la casa Kontron, modelo Uvikon 810 y todas las muestras se midieron por duplicado.

Las diferencias de absorbancia nos permiten conocer el coeficiente de estimación al dividir los resultados en exceso de coenzima por los obtenidos sin la coenzima.

Se establecen tres niveles de referencia de tiamina, según el rango donde se encuentre el **valor del coeficiente de activación enzimática**:

- Alto riesgo: > 2
- Riesgo moderado: 1,2-1,16
- Leve riesgo: < 1,16

(Vuilleumier y col., 1983).

Vitamina riboflavina

La determinación de la riboflavina se ha realizado mediante la estimulación de la enzima glutatión reductasa eritrocitaria (GRE) por el flavin-adenin dinucleótido (FAD). En este análisis de la riboflavina, se han recolectado las muestras de sangre en tubos de vacío VT-070SACD, provistos de estabilizador (citrato) para mantener al eritrocito intacto, bajo condiciones estériles, de oscuridad y de temperatura (4° C),

hasta su posterior analítica. Los reactivos empleados son de grado analítico de la casa Merck (Darmsatad, Alemania) y las enzimas y sustratos son de la casa Boehringer (Manheim, Alemania).

Los eritrocitos se lavan 3 veces en solución salina isotónica y posteriormente se rompe el eritrocito al someter la muestra a 0°C (baño de hielo) durante 30 min. El hemolizado se trata con tampón fosfato pH 7,4 y con una solución de FAD y se incuba junto con otros reactivos comunes (solución de NADH y EDTA) durante 5 min. a 35°C.

La reacción final comienza al añadirle una solución de oxoglutarato (GSSG), midiéndose la absorbancia (que irá en descenso) cada minuto durante 15 min. a 334 nm empleándose cubetas de cuarzo de 10 mm y espectrofotómetros de UV-Vis de la casa Uvikon, con esta vitamina también todas las muestras se midieron por duplicado. En las rectas obtenidas a partir de los valores de absorbancia tendrán una pendiente que permitirá conocer el coeficiente de estimulación al dividir los resultados de la coenzima en exceso por los obtenidos sin la coenzima.

Se establecen 3 grupos de riesgo de deficiencia de riboflavina, según el rango donde se encuentre el **valor del coeficiente de activación enzimática**:

- Alto riesgo: > 1,4
 - Riesgo moderado: 1,4-1,2
 - Riesgo leve: < 1,2
- (Vuilleumier y col., 1983).

Vitamina piridoxina

La vitamina B₆ ha sido determinada mediante la técnica de estimulación coenzimática del enzima dependiente de ésta vitamina en el eritrocito, aspartato transaminasa eritrocitaria (EAST) (Vuilleumier y col., 1983), mediante el piridoxal 5'-fosfato (PLP). Si encontramos una leve respuesta a la estimulación coenzimática

indica la existencia de una alta saturación enzimática en dicho coenzima y viceversa: una alta respuesta indicará carencia de la vitamina.

En la realización de este método se han empleado muestras de sangre total recogidas en las 48 horas anteriores a su puesta en marcha. Se emplearon tubos de vacío VT-070SACD, provistos de estabilizador de citrato para el mantenimiento del eritrocito intacto, bajo condiciones estériles, de oscuridad y de temperatura de 4°C, hasta su análisis.

Después de 3 lavados con solución salina isotónica, la suspensión de eritrocitos obtenida se trata con saponina con la finalidad de lisar la célula. Al hemolizado así obtenido se le adiciona, por un lado, tampón aspartato pH 7,5, solución de malato deshidrogenasa (MDH) y solución de NADH, y por otro las mismas soluciones más el coenzima piridoxal-5-fosfato. Se incuban a 25°C durante 30 minutos, y la reacción comienza al añadir de forma común la solución de sustrato 2-oxoglutarato. Se miden los valores de absorbancia en descenso así obtenidos cada minuto, durante 15 minutos a 334 nm, siempre bajo condiciones de oscuridad.

Las rectas obtenidas a partir de los valores de absorbancia tendrán una pendiente que nos permitirá conocer el coeficiente de estimulación al dividir los resultados en exceso de coenzima por los obtenidos sin la coenzima.

Los reactivos empleados de grado analítico son de la Casa Merck (Darmstad, Alemania), y las enzimas y sustratos son de la Casa Boehringer (Manheim, Alemania).

El lector de placas que utilizamos para la lectura de absorbancia de las muestras es de la casa Biotec, modelo Synergy HT (Germany).

Se establecen 4 grupos de riesgo de deficiencia según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática: (coeficiente de actividad enzimática (α): actividad después de la saturación/actividad sin saturación).

Niveles de referencia según coeficiente de actividad de piridoxina

- Alto riesgo: > 2
 - Riesgo moderado: 1,8–2
 - Bajo riesgo: 1,8–1,6
 - Muy bajo riesgo < 1,6
- (Vuilleumier y col., 1983)

Ácido fólico plasmático y cianocobalamina

Se realizó mediante inmuno quimioluminiscencia (Abbott División Diagnósticos, España).

Ácido fólico

Se realizó por Immulite, que es un análisis quimioluminiscente de proteína transportadora, marcada con ligando de competición, de fase líquida, con inmovilización in situ y con un sistema de detección basado en el empleo de un antiligando. La fase sólida, una bola de polietileno encerrada dentro de la unidad de reacción del Immulite, está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino específico para la proteína transportadora de ácido fólico.

Después de preparada la muestra se incuba durante aproximadamente 30 minutos a 37 °C con agitación intermitente. El ácido fólico presente en la muestra compete con el análogo del ácido fólico marcado con ligando por una cantidad limitada de la proteína transportadora de ácido fólico siendo la misma capturada por el anticuerpo que recubre la bola de polietileno. Se introduce antiligando marcado con fosfatasa alcalina y la unidad de reacción se incuba durante 30 minutos. La enzima conjugada no ligada se elimina por un lavado, se le añade el sustrato y la unidad de reacción se incuba durante 10 minutos. El sustrato quimioluminiscente sufre hidrólisis en presencia de fosfatasa alcalina para generar un producto intermedio. La producción

continua de este producto intermedio resulta en una emisión mantenida de luz. El complejo ligado es inversamente proporcional a la concentración de ácido fólico en la muestra.

- Valor de referencia: 3-17 ng/mL

- Deficiencia: < 4,2 ng/mL

Vitamina cianocobalamina

Se realizó con Inmulite, una versión quimioluminiscente del método clásico de radioensayo de la vitamina B₁₂, incluyendo un paso previo de desnaturalización por calor. La vitamina B₁₂ en la muestra del paciente se libera de las proteínas portadoras por incubación a 100 °C en presencia de ditiotreitól y cianuro potásico con la finalidad de inactivar las proteínas transportadoras de dicha vitamina. A continuación (tras la desnaturalización), la muestra tratada del paciente y el factor intrínseco purificado se introducen simultáneamente en la unidad de reacción que contiene una bola de polietileno recubierta con un análogo de la vitamina B₁₂ y se incuban durante aproximadamente 30 minutos a 37°C con agitación intermitente (durante la cual la vitamina B₁₂ presente en la muestra compete con el análogo de la fase sólida por una serie de puntos de unión de la vitamina B₁₂ en el factor intrínseco purificado). Se introduce un antifactor y la unidad de reacción se incuba durante 30 minutos. El conjugado no ligado se elimina por centrifugación, después se le añade el sustrato y se incuba durante 10 minutos.

El sustrato quimioluminiscente genera un producto intermediario. El complejo ligado, tal como lo mide el luminómetro, es proporcional a la concentración total de vitamina B₁₂ en la muestra.

- Valor de referencia: 160-800 pg/mL.

- Deficiencia: < 240 pg/mL

La homocisteína

Sabemos que la determinación de la Hcy en suero se llevó a cabo por el método automático de inmunoanálisis de fluorescencia polarizada utilizando el analizador (IMx[®] (Abbot División Diagnósticos, España) con un kit específico para la determinación de este aminoácido).

El ensayo se basa en la tecnología de inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA), de modo que la homocisteína unida (a proteínas) se reduce a homocisteína libre mediante ditioneitol (DTT). El DTT se encuentra mezclado con adenosina en exceso, y la adenosina se une inmediatamente a la forma libre de la homocisteína convirtiéndose en S-adenosilhomocisteína (SAH) en presencia de SAH hidrolasa bovina. Las muestras fueron recogidas en tubos con EDTA y colocadas inmediatamente en hielo. El plasma fue separado y congelado a -20 °C hasta su posterior análisis (es un aspecto de los más importantes para la determinación de homocisteína total, el evitar su liberación de los hematíes al plasma, que se produce si no se centrifuga la sangre rápidamente (preferentemente a 4 °C) o si no se pone de inmediato después de obtenida en un baño de hielo o en una nevera a 4 °C).

Valor de referencia: 5 µmol/L-15 µmol/L (Casa comercial).

En el análisis existen tres fases: 1. Reducción con DTE y tratamiento enzimático con adenosina y S-adenosil-L-homocisteína-hidrolasa (t= 30 min.) 2. Adición de un anticuerpo monoclonal antiS-adenosil-L-homocisteína (t= 10 min.). 3. Adición de un trazador de S-adenosil-L-homocisteína marcado con fluoresceína (t= 10 min.)

3.3.4.- Análisis estadístico de los resultados en población sana y en el paciente crítico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). En la expresión de los datos se ha utilizado la estadística descriptiva, indicándose los resultados de las variables numéricas como media aritmética, desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$) y error estándar de la media (EEM), y los resultados de las variables categóricas en frecuencias (%). Como

paso previo a la ejecución de un modelo paramétrico o no, se aceptó la hipótesis de distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

En el estudio de los datos o variables numéricas, se ha utilizado el test de muestras independientes en las comparaciones entre los grupos y el test para muestras relacionadas, para evaluar la significación estadística del cambio producido en las distintas variables numéricas durante el estudio, por todo ello, se ha utilizado el análisis estadístico de la varianza (ANOVA), habiéndose empleado el test de la t de Student para los métodos paramétricos, tanto en el caso de muestras independientes, como de muestras relacionadas; El test de Kruskal-Wallis para los no paramétricos de muestras independientes, y el test de Willcoxon, como test no paramétrico para muestras relacionadas.

En el estudio de los datos o variables categóricas y para establecer comparaciones entre los grupos, se ha empleado el test de Mann-Whitney, ya que debido al carácter cualitativo de dichas variables no podemos asumir normalidad.

El análisis de regresión lineal se utilizó para la búsqueda de correlaciones bivariadas, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

La estimación del grado de asociación entre cada uno de los parámetros plasmáticos analizados y los resultados clínicos se realizó mediante un análisis de regresión logística.

3.4.- Limitaciones del estudio

En el paciente crítico se llevan a veces a cabo prácticas hospitalarias que pueden afectar de modo adverso a la salud nutricional del paciente:

- La inadecuación del soporte nutricional suministrado por la casa comercial y el retraso por diferentes motivos en su instauración.

- Las pérdidas extras de nutrientes por complicaciones del tratamiento o por la propia enfermedad de base.

- Administración de fármacos que interfieren en el proceso de nutrición.

- Las deficiencias organizativas que contribuyen a que la asistencia nutricional prestada en el hospital no sea la más idónea (Arias, 2006).

- Las técnicas de medición de la composición corporal varían desde las muy sofisticadas a técnicas tan simples que puedan ser realizadas a pie de cama, casi todas ellas tienen valor limitado en el paciente crítico, ya que muchos de los pacientes graves están sometidos a ventilación mecánica, hemodiálisis o han necesitado de la infusión de gran cantidad de líquidos para su reanimación.

En el paciente crítico el principal problema radica en separar los efectos de la malnutrición de los de la propia enfermedad (Miller y col, 1993; Montejo-González y col., 2006).

RESULTADOS

4.- Resultados

En primer lugar se describen los resultados obtenidos en la población control con la finalidad de situar el estado nutricional actual en el que se encuentra la población sana correspondiente a un ámbito de estudio similar al estudiado para el paciente crítico (área de Granada). Posteriormente, se describen los resultados obtenidos en el paciente crítico realizando un estudio comparativo en parámetros clínicos y nutricionales, y en biomarcadores de estrés oxidativo, inflamatorios y de riesgo cardiovascular.

En general podemos indicar que no existen diferencias significativas de ingesta de energía y macronutrientes entre hombres y mujeres en la población sana ni en la crítica.

4.1.- Resultados en la población control

4.1.1.- Características de la muestra control

La población control está constituida por 100 individuos sanos con una edad media de 38,4 años, de los cuales 57 son hombres y 43 mujeres, que aceptaron mediante la firma y DNI en el consentimiento informado, a formar parte del estudio.

A continuación se describen las características de la muestra de individuos sanos participantes del estudio control (Tabla 27).

Tabla 27. Características del grupo control (n=100)

Edad (años)	48,4 ± 10,9
Sexo (M/F)	57/43
Sexo (M/F%)	57/43

Años: $\bar{x} \pm DE = \text{media} \pm \text{desviación estándar}$

Días: $\bar{x} \pm DE = \text{media} \pm \text{desviación estándar}$

4.1.2.- Resultados en la ingesta de nutrientes en la población control

En la Tabla 28 se muestran los valores de adecuación de ingesta en referencia a las recomendaciones para la población adulta sana española.

Tabla 28. Porcentaje de **individuos control** con ingesta deficiente de vitaminas B

N = 100	Ingesta deficiente (% RDAs)					
	Hombres < 100	Hombres < 2/3	Mujeres < 100	Mujeres < 2/3	Población Total < 100	Población Total < 2/3
Vitamina B ₁ (mg/d)	39,3	27,2	17,6*	14,3	28,5	20,8
Vitamina B ₂ (mg/d)	57,1	38,6	37,3*	26,5	47,2	32,6
Vitamina B ₆ (mg/d)	45,2	40,1	49,1	35,6	47,2	38,3
Ácido Fólico (µg/d)	44,8	31,7	52,9	38,4	48,9	35,1
Vitamina B ₁₂ (µg/d)	3,4	2,5	9,8*	6,4	6,6	4,5

* $p < 0,05$, hombres vs mujeres

Los valores empleados para establecer los rangos de ingesta deficiente son:

Valor de referencia de ingesta recomendada de vitamina B₁ para mujeres = 0,90 mg/día.

Valor de referencia de ingesta recomendada de vitamina B₁ para hombres = 1,20 mg/día.

Valor de referencia de ingesta recomendada de vitamina B₂ para mujeres > 1,2 mg/día.

Valor de referencia de ingesta recomendada de vitamina B₂ para hombres > 1,60 mg/día.

Valor de referencia de ingesta recomendada de vitamina B₆ para hombres y mujeres = 1,6 mg/día.

Valor de referencia de ingesta recomendada de vitamina B₁₂ para hombres y mujeres > 2 mg/día.

Valor de referencia de ingesta recomendada de ácido fólico para hombres y mujeres > 200 µg/día.

El porcentaje de individuos que ingieren el nutriente con riesgo de deficiencia se ha determinado a partir de valores de ingesta por debajo del 100 % y de los 2/3 (por debajo del 66%) de los valores recomendados para la población en dicho nutriente.

En relación a la ingesta de vitaminas del grupo B por parte del grupo control que ha participado en el presente estudio, se han encontrado los siguientes resultados, teniendo en cuenta que se ha realizado en todas las vitaminas para la población total y por sexos, por tener recomendaciones separadas para hombres y mujeres en las vitaminas B₁ y B₂.

Los resultados obtenidos en población total, muestran ingesta deficiente de tiamina en el 28,5 % de los sujetos, siendo dicha ingesta deficiente en riboflavina y piridoxina en el 47,2 % y de fólico en el 48,9%. Sin embargo, los resultados de deficiencia son bajos al hablar de la cianocobalamina, ya que sólo el 6,6 % de la población presenta deficiencia en esta vitamina.

En hombres, el porcentaje de ingesta adecuada es mayor que el de ingesta deficiente para las vitaminas B₁, B₆, ácido fólico (B₉) y vitamina B₁₂ (60,0 % frente al 39,3 % de ingesta deficiente), (54,8 % frente a un 45,2 % de ingesta deficiente), (54,8 % frente al 44,8 % de ingesta deficiente) y del 96,6 % frente al 3,4 % de ingesta deficiente) respectivamente), tan sólo en el caso de la vitamina B₂ en hombres encontramos que el porcentaje de ingesta adecuada (42,9 %) es menor que el de ingesta deficiente (57,1 %).

Respecto a los resultados encontrados en mujeres, es en el ácido fólico donde encontramos un valor menor en ingesta adecuada (47,1 %) respecto al valor que encontramos en la ingesta deficiente (52,9 %), en el resto de vitaminas el porcentaje de ingesta adecuada es mayor que el de ingesta deficiente, para la vitamina B₁ (82,4 %, frente al 17,6 %), para la vitamina B₂ (62,7 % frente al 37,3 %), para la vitamina B₆ (50,9 % frente al 49,1 %) y del 90,2 % respecto al 9,8 % para la vitamina B₁₂.

Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres críticos en los valores de tiamina, riboflavina y cianocobalamina ($p < 0,05$), siendo superiores en los hombres.

4.1.3.- Análisis bioquímico en la población control

En la Tabla 29 se muestran los valores obtenidos de los parámetros bioquímicos clínicos analizados. En general, la población muestra valores dentro de los márgenes establecidos para individuos sanos adultos, sirviéndonos, por tanto, de grupo de referencia comparable al de los pacientes críticos, objetivo inicial en nuestro estudio.

Tabla 29. Resultados de parámetros bioquímicos en el **grupo control** ($\bar{x} \pm DE$)

<i>Parámetro</i>	<i>Muestra (n = 100)</i>
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	91,7 ± 23,6
<i>Urea (mg/dL)</i>	29,8 ± 8,7
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0,9 ± 0,5
<i>Ácido Úrico (mg/dL)</i>	4,6 ± 1,3
<i>Bilirrubina (mg/dL)</i>	1,5 ± 1,4
<i>Proteína C Reactiva (mg/dL)</i>	0,2 ± 0,3
<i>Proteínas Totales (g/dL)</i>	7,4 ± 0,4
<i>Albúmina (g/dL)</i>	4,6 ± 1,3
<i>Prealbumina (mg/dL)</i>	22,3 ± 3,5
<i>Ferritina (µg/dL)</i>	125,4 ± 34,2
<i>Transferrina (mg/dL)</i>	245,5 ± 45,5
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	190,1 ± 42,2
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	96,6 ± 54,5
<i>HDL-colesterol (mg/dL)</i>	63,4 ± 19,7
<i>LDL-colesterol (mg/dL)</i>	108,2 ± 37,3

En la Tabla 30 se muestran los valores de vitaminas B y Hcy resultantes en la población sana estudiada.

Tabla 30. Resultados de niveles de vitaminas y homocisteína en la **población control**

<i>Parámetro</i>	<i>Muestra (n = 100)</i> <i>($\bar{x} \pm DE$)</i>
Vitamina B₁ (α-TKE)	0,3 \pm 0,3
Vitamina B₂ (α-GRE)	1,1 \pm 0,3
Vitamina B₆ (α-ASTE)	1,5 \pm 0,3
Acido Fólico (ng/mL)	8,5 \pm 3,2
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	448,4 \pm 163,4
Homocisteína (μmol/L)	9,9 \pm 2,5

Los valores de vitaminas B y homocisteína resultantes en la población sana estudiada nos indican en líneas generales que se encuentran dentro de los valores de referencia, tanto las vitaminas del grupo B como la homocisteína

En la tabla 31 y tabla 32 se observan los resultados de los diferentes grados de deficiencia en las diferentes vitaminas y homocisteína en la población control.

Como se observa, en el grupo control tan sólo el 3 % de la población total presenta riesgo de deficiencia de vitamina B₁.

Respecto a la vitamina B₂, la población con el riesgo de presentar deficiencia es del 30,3 %, mientras que en el caso de la vitamina B₆ es del 20,5 % en la población en general siendo el 29,6 % de los hombres los que presentan riesgo de deficiencia para esta vitamina, y en el 15,7 % de mujeres.

Sólo el 3,1 % de la población total presenta riesgo de deficiencia respecto al ácido fólico, mientras que en el caso de la vitamina B₁₂ es el 37,1 % de la población la que presenta riesgo de deficiencia.

El 35,1 % de la población general presenta HHcy, siendo este porcentaje del 57 % en hombres y del 22,4 % en mujeres.

Por tanto, se produce un incremento ($\Delta = 34,7$ %) del porcentaje de hombres que presenta HHcy, respecto a las mujeres que también la presentan.

Tabla 31. Evaluación del riesgo de deficiencia de las vitaminas B en el **grupo control**

%		Vitamina B ₁	Vitamina B ₂	Vitamina B ₆	Ácido fólico B ₉	Vitamina B ₁₂
Hombres	D.	2,5	35,5	29,6	3,3	36,7
	ARD.	2,2	19,4	18,5		
	RMD.	2,2	16,1			
	BRD.			11,1		
	ND.	97,5	64,5	70,4	96,7	63,3
Mujeres	D.	1,9	17,0*	15,7*	3,8	34,6
	ARD.	1,9	9,4	5,9		
	RMD.		7,5	7,8		
	BRD.			2,0		
	ND.	98,1	83,0	84,3	96,2	65,4
Población total	D.	3,0	30,3	20,5	3,1	37,1
	ARD.	2,0	15,2	10,3		
	RMD.	1,0	15,2	5,1		
	BRD.			5,1		
	ND.	97,0	69,7	79,5	96,9	62,9

* $p < 0,05$, hombres vs mujeres

Tabla 32. Valores de Hcy en el grupo control

%		Hcy
Hombres	HHcy	57,1
	VNHcy	42,9
Mujeres	HHcy	22,4
	VNHcy	77,6
Población total	HHcy	35,1
	VNHcy	64,9

D=deficiencia, ARD=alto riesgo de deficiencia, RMD=riesgo moderado de deficiencia, BRD=bajo riesgo de deficiencia, ND=no deficiencia, HHcy = hiperhomocisteinemia, VNHcy=valores normales de Hcy

4. 1. 4.- Correlaciones entre los parámetros

Al realizar el análisis estadístico de correlación bivalente de Pearson en el grupo control, se encontró una asociación positiva significativa ($r = 0,629$, $p = 0,000$) entre los valores obtenidos en el aporte de ácido fólico y el aporte de vitamina B₁, y entre los valores obtenidos para el aporte de ácido fólico, con el de la vitamina B₁₂ y de la vitamina B₆ ($r = 0,480$, $p = 0,000$; $r = 0,641$, $p = 0,000$, respectivamente). También se presenta una correlación significativa positiva entre valores de aporte de ácido fólico y los valores plasmáticos de vitamina B₁₂ y de ácido fólico ($r = 0,265$, $p = 0,019$; $r = 0,271$, $p = 0,016$, respectivamente).

En el caso de los valores obtenidos en el análisis estadístico bivalente de Pearson en la vitamina B₁ encontramos que se correlaciona positivamente con el aporte de la vitamina B₁₂ y la vitamina B₆ ($r = 0,849$, $p = 0,000$ y $r = 0,774$, $p = 0,000$, respectivamente).

Se encontró, por otro lado una asociación negativa significativa entre los niveles obtenidos en el aporte de la vitamina B₂ y los niveles plasmáticos de la vitamina B₁₂ y ácido fólico ($r = -0,324$, $p = 0,004$ y $r = -0,310$, $p = 0,006$, respectivamente) y una

asociación positiva significativa ($r= 0,634$, $p= 0,000$) entre los niveles obtenidos del aporte de la vitamina B₁₂ y el de la vitamina B₆.

Entre los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y los niveles plasmáticos de ácido fólico, nuestros resultados muestran una asociación es significativa ($r= 0,344$, $p= 0,001$).

En general, podemos decir que en la población sana existe una asociación lógica entre las vitaminas del grupo B, teniendo en cuenta que generalmente están en los alimentos que pertenecen al mismo grupo de manera conjunta y que una vez ingresados en el organismo, pertenecen a la misma ruta metabólica.

No se observa asociación entre otros parámetros analizados y los valores de piridoxina en la población control.

4.2.- Resultados en población de pacientes críticos

4.2.1.- Características de la muestra de pacientes críticos

En la Tabla 33 se describen los resultados obtenidos referentes a las características generales de los pacientes críticos incluidos en el estudio.

Tabla 33. Características del **paciente crítico** (n=103)

Edad (años)	57,3 ± 11,3
Sexo (M/F)	56/47
Sexo (M/F%)	55/45
Estancia en UCI (días)	6 ± 1
Diagnóstico (%)	
Respiratorio	28,2 (n = 29)
Cardiovascular	30,1 (n = 31)
Abdominal	35,9 (n = 37)
Otros	5,8 (n = 6)

Años: $\bar{x} \pm DE = \text{media} \pm \text{desviación estándar}$,

... Días: $\bar{x} \pm DE = \text{media} \pm \text{desviación estándar}$

Los pacientes críticos que participaron en este estudio presentan una media de edad de 57,3 años, 56 mujeres y 47 hombres, con una estancia media de 6 días en la Unidad de Cuidados Intensivos y un diagnóstico de ingreso en mayor porcentaje por patologías cardiovasculares.

Los grupos control y de pacientes críticos presentan características similares en sexo y edad, por lo que son grupos comparables entre sí.

La distribución de la muestra de pacientes críticos por centro hospitalario en cuya UCI han estado ingresados los individuos participantes en este estudio, es la siguiente:

- Hospital Virgen de las Nieves (HVN): 75 %
- Hospital San Cecilio (HSC): 10 %
- Hospital General de Baza (HB): 5 %
- Hospital Santa Ana de Motril (HM): 10 %

Es de mencionar que los hospitales en general guardaban similares protocolos de intervención clínica y nutricional a los pacientes, y que el soporte nutricional lo

realizaban a partir de fórmulas enterales y parenterales de las mismas casas comerciales.

4. 2. 2.- Resultados en el aporte de nutrientes en paciente crítico

A continuación se describen los resultados obtenidos en la adecuación del aporte de vitaminas en paciente crítico teniendo en cuenta las recomendaciones para el adulto sano descritas en la Tabla 28.

Tabla 34. Porcentaje de **individuos críticos** con aporte insuficiente de vitaminas B.

N = 100	Ingesta deficiente (% RDAs)					
	Hombres < IR	Hombres < 2/3	Mujeres < IR	Mujeres < 2/3	Población Total < IR	Población Total < 2/3
Vitamina B ₁ (mg/d)	29,4	18,9	21,6*	17,6*	25,5	18,8
Vitamina B ₂ (mg/d)	59,5	46,7	40,5*	33,2*	50	40,2
Vitamina B ₆ (mg/d)	69,6	56,6	61,7	50,8	65,7	53,2
Ácido Fólico (µg/d)	100	76,6	100	78,6	10	7,6
Vitamina B ₁₂ (µg/d)	57,7	49,5	58,1	44,7	57,9	50,6

*p<0,05, hombres vs mujeres

Los valores de referencia de las vitaminas del grupo B utilizados son:

Valor de referencia de aporte recomendado de vitamina B₁ para hombres y mujeres = 1,1- 6 mg/día.

Valor de referencia de aporte recomendado de vitamina B₂ para hombres y mujeres = 1,2-3,6 mg/día.

Valor de referencia de aporte recomendado de vitamina B₆ para hombres y mujeres = 1,6-6 mg/día

Valor de referencia de aporte recomendado de vitamina B₁₂ para hombres y mujeres = 2-5 µg/día

Valor de referencia de aporte recomendado de Ácido fólico para hombres y mujeres = 400 µg/día

El porcentaje de individuos que ingieren el nutriente con riesgo de deficiencia se ha realizado a partir de valores de ingesta por debajo de los 2/3 (por debajo del 66%) de los valores recomendados para la población.

Los resultados obtenidos en aporte de vitaminas B en población total crítica, muestran valores de aporte deficientes de tiamina en el 25,5 % de la población, siendo el aporte en el 50 % deficiente en riboflavina y en el 65,7 % en piridoxina. Es importante destacar los resultados referentes a la población con aporte deficiente en fólico, ya que el 100 % de los pacientes críticos lo presentan. Por otro lado, respecto al aporte en cianocobalamina, el 57,9 % de los pacientes presentan un aporte inadecuado.

En los pacientes críticos nos encontramos en hombres con un aporte deficiente para la vitamina B₁, la vitamina B₂, la vitamina B₆, el ácido fólico y la vitamina B₁₂ en un 29,4 %, 59,5 %, 69,6 %, 100 % y 57,7 % de la población, respectivamente, mientras que esos porcentajes son del 21,6 %, 40,5 %, 61,7 %, 100 % y del 58,1 % de la población, respectivamente, para las mujeres.

Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres críticos en los valores de tiamina y riboflavina ($p < 0,05$).

4.2.3.- Análisis bioquímico

En la Tabla 35 se describen los resultados obtenidos en los valores de parámetros clínico-nutricionales analizados para el estudio.

En general observamos en el análisis de los parámetros bioquímicos en pacientes críticos alteraciones lógicas esperadas respecto a los valores de referencia y respecto a los individuos sanos, debido a la situación crítica hipercatabólica en la que estos pacientes se encuentran.

Estas alteraciones las encontramos fundamentalmente en el SOFA ($p < 0,05$) y el APACHE ($p < 0,05$). El resto de parámetros clínicos y nutricionales no muestran diferencias estadísticas durante la estancia. No obstante, son parámetros no implicados en el metabolismo de las vitaminas del grupo B ni de la Hcy, como se confirma en el análisis estadístico realizado.

Tabla 35. Análisis de parámetros bioquímicos en el **paciente crítico** ($\bar{x} \pm DE$)

Parámetro	Inicio (día 0) (n = 103)	Final (día 7) (n = 103)
SOFA	10,1 ± 4,2	13,4 ± 5,0*
APACHE	18,4 ± 5,9	22,5 ± 5,9*
Glucosa (mg/dL)	166,4 ± 76,9	156,6 ± 48,7
Urea (mg/dL)	76,8 ± 42,2	82,8 ± 60,1
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 1,6	1,2 ± 1,2
Ácido Úrico (mg/dL)	5,2 ± 2,4	3,9 ± 3,0
Bilirrubina (mg/dL)	1,3 ± 1,6	1,9 ± 5,9
Proteína C Reactiva (mg/dL)	19,9 ± 13,1	11,5 ± 10,9
Proteínas Totales (g/dL)	5,2 ± 0,8	7,3 ± 10,9
Albumina (g/dL)	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,6
Prealbúmina (mg/dL)	12,7 ± 6,8	16,9 ± 10,7
Ferritina (µg/dL)	678,7 ± 946,6	529,3 ± 450,2
Transferrina (mg/dL)	142,2 ± 58,9	148,1 ± 51,3
Colesterol total (mg/dL)	108,9 ± 38,1	136,5 ± 45,9
Triglicéridos (mg/dL)	197,0 ± 145,01	196,5 ± 100,6
HDL-colesterol (mg/dL)	23,5 ± 16,2	20,7 ± 10,4
LDL-colesterol (mg/dL)	43,5 ± 29,3	69,1 ± 44,6
PAO	1916,6 ± 660,4	1243,8 ± 631,1*

* $p < 0,05$, inicio vs final

Resultados de vitaminas

En la Tabla 36 se describen los valores de los niveles analíticos de vitaminas B y homocisteína en la población crítica, tanto al inicio del ingreso en UCI como en el día 7 de estancia en la misma.

Tabla 36. Resultados medios de niveles bioquímicos de vitaminas y Hcy en la población total de **pacientes críticos** ($\bar{x} \pm DE$)

Parámetro	Inicio (día 0)	Final (día 7)
Vitamina B₁ (α-TKE)	2,3 \pm 2,7	3,1 \pm 7,5*
Vitamina B₂ (α-GRE)	1,2 \pm 1,1	2,2 \pm 3,2*
Vitamina B₆ (α-ASTE)	1,5 \pm 0,5	2,3 \pm 0,6*
Ácido Fólico (ng/mL)	7,8 \pm 4,8	37,3 \pm 122,9*
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	1000 \pm 662,1	969,65 \pm 628,4
Homocisteína (μmol/L)	13,4 \pm 7,8	16,9 \pm 8,4*

* $p < 0,05$ inicio vs final

Los valores de vitaminas B y homocisteína resultantes en la población crítica estudiada y comparándolos con los valores de referencia establecidos tanto para las vitaminas como para la Hcy, nos indican que se encuentran en alto riesgo de deficiencia para la vitamina B₁ y vitamina B₁₂ tanto al inicio como el día 7 de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, para la vitamina B₂ tan sólo es el día 7 mientras que ese riesgo de deficiencia es moderado para la vitamina B₆ y homocisteína en el inicio del estudio y final del mismo, por otro lado en el caso del ácido fólico no existe riesgo de deficiencia.

Como podemos observar en la Tabla 37, los rangos de deficiencia de cada vitamina vienen definidos por los valores de referencia establecidos según el coeficiente de activación de la enzima dependiente de la tiamina, de la riboflavina o de la

piridoxina. Entre paréntesis se muestran los porcentajes de individuos deficientes que presentan alto, medio o bajo riesgo de deficiencia.

A continuación se describen los diferentes resultados obtenidos en las vitaminas B en el paciente crítico y los riesgos de deficiencia.

Resultados en los niveles de vitamina B₁ (tiamina)

Se establecen tres grupos de riesgo de deficiencia de vitamina B₁, según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática (Vuilleumier y col, 1983):

- Alto riesgo: >1,2
- Riesgo moderado: 1,2-1,16
- Bajo riesgo: <1,16

El 72,6 % de la población crítica presenta riesgo de deficiencia en vitamina B₁ al inicio de la estancia en UCI. Existen diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los hombres y las mujeres críticos al inicio de la entrada en UCI en los niveles de vitamina B₁. Existen por contra, diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los hombres y mujeres críticos en los niveles de vitamina B₁ alcanzados a la semana de estancia en UCI.

El 76,5 % de los pacientes críticos presentan un riesgo de deficiencia en vitamina B₁ al final de su estancia en UCI. Ha habido un ligero descenso ($\Delta = -3,9$) en el porcentaje de población con riesgo de deficiencia en vitamina B₁, mientras que todos los hombres críticos deficientes en vitamina B₁ presentan alto riesgo de deficiencia en esta vitamina.

Al final de la estancia de 1 semana en la UCI, el 72,7 % de los hombres críticos presenta alto riesgo de deficiencia de vitamina B₁, demostrado por sus valores de coeficiente de activación enzimática alfa superiores a 1,2. Ha habido por tanto un

aumento en el porcentaje de pacientes con deficiencia en vitamina B₁ del 66 % al inicio de la estancia, y del 72,7 % al final de la estancia ($\Delta= 6,7$ %).

El 80 % de las mujeres críticas presentan riesgo de deficiencia de vitamina B₁, todas (100 %) con alto riesgo de deficiencia, ya que no hay ninguna entre el rango 1,16-1,2, mientras que el 80,5 % de las mujeres críticas presenta un alto riesgo de deficiencia en vitamina B₁, como se demuestra por un alfa superior a 1,2. Ha habido un incremento, aunque menor que en los hombres, en el porcentaje de mujeres con riesgo de deficiencia de vitamina B₁ ($\Delta= 0,5$ %).

Existen diferencias significativas entre el inicio y final en los valores de tiamina ($p < 0,05$).

Resultados en los niveles de vitamina B₂ (riboflavina)

Se establecen 3 grupos de riesgo de deficiencia de vitamina B₂ según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática: (coeficiente de actividad enzimática (α): actividad después de la saturación/ actividad sin saturación) (Vuilleumier y col, 1983):

- Alto riesgo: $>1,4$
- Riesgo moderado: 1,4-1,2
- Bajo riesgo: $<1,2$

Existe un 17,7 % de pacientes críticos con riesgo de deficiencia en vitamina B₂ al inicio de su estancia en UCI, y un 36,7 % de pacientes críticos con riesgo de deficiencia en vitamina B₂ al final de su estancia en UCI controlada. Es decir ha habido un incremento del 19 % de población en riesgo de deficiencia de vitamina B₂ durante su estancia en UCI de una semana.

Todas las mujeres críticas que presentan riesgo de deficiencia de vitamina B₂ (100 %), presentan alto riesgo de deficiencia en vitamina B₂, mientras que en el caso de

los hombres que presentan deficiencia en esta vitamina, es el 80 % el que presenta alto riesgo de deficiencia.

Existen diferencias significativas entre el inicio y final en los valores de riboflavina ($p < 0,05$).

Resultados en los niveles de vitamina B₆ (piridoxina)

Se establecen 4 grupos con riesgo de deficiencia de vitamina B₆ según el rango donde se encuentre el valor del coeficiente de activación enzimática: (coeficiente de actividad enzimática (α): actividad después de la saturación/ actividad sin saturación) (Vuilleumier y col, 1983):

- Alto riesgo: $> 1,85$*
- Riesgo moderado: $1,85-1,70$*
- Bajo riesgo: $1,6-1,7$*
- Sin riesgo de deficiencia $< 1,6$*

El 31,1 % de la población crítica presenta riesgo de deficiencia al inicio de entrada en la UCI, mientras que es el 46,3 % de la población crítica presenta riesgo de deficiencia de vitamina B₆ a la semana de su estancia en UCI, hay un incremento de población en riesgo del 15,2 %.

Del total(100 %) de los hombres críticos con riesgo de deficiencia en vitamina B₆, existe un 86,7 % que presenta riesgo alto de deficiencia en vitamina B₆ al inicio del estudio (día 0), mientras que del total de los hombres críticos con riesgo de deficiencia en vitamina B₆ al final del estudio (día 7), existe un 93,3 % que presenta riesgo alto de deficiencia en vitamina B₆, mientras que el total de las mujeres críticas (100 %) con riesgo de deficiencia en vitamina B₆, existe un 82,4 % que presenta riesgo alto de deficiencia en vitamina B₆ al inicio.

Existen diferencias significativas entre el inicio y final en los valores de piridoxina ($p < 0,05$).

Resultados en los niveles de vitamina B₉ (ácido fólico)

En el caso del ácido fólico (vitamina B₉), se consideran valores deficientes $< 4,20$ ng/mL.

El 26 % de la población crítica es deficiente en ácido fólico en el día 0 (inicio) de la estancia en la UCI.

El 25 % de los hombres críticos presenta riesgo de deficiencia en ácido fólico al inicio del estudio (el primer día de estancia en UCI). El 19,2 % de los hombres críticos presentan ingesta deficiente en ácido fólico a los 7 días de estancia en UCI, ha habido disminución de la deficiencia durante su estancia en un 5 % de la población en estado crítico.

En el caso de las mujeres críticas es el 27,3 % el que presenta una deficiencia de fólico al inicio de la estancia en UCI. El 14,6 % de la mujer crítica presenta deficiencia en ácido fólico a los 7 días de estancia en UCI, ha habido recuperación del 12 % (aprox.).

Existen diferencias significativas entre el inicio y final en los valores de ácido fólico ($p < 0,05$).

Resultados en los niveles de vitamina B₁₂ (cianocobalamina)

En el caso de la vitamina B₁₂ los valores deficientes son: < 240 pg/mL.

El 12,7 % de la población crítica presenta deficiencia en la vitamina B₁₂ al inicio de su estancia en UCI y el 5,3 % de los pacientes críticos presenta deficiencia en

vitamina B₁₂ al final de la estancia en UCI. Se han recuperado de la deficiencia el 5,4 % de la población.

El 12,7 % de los hombres críticos presentan riesgo de deficiencia en vitamina B₁₂ al inicio de su estancia en UCI. Ningún hombre en estado crítico presenta deficiencia de vitamina B₁₂ al final de su estancia en UCI, ha habido recuperación de la deficiencia en todos los casos.

El 6,7 % de las mujeres críticas son deficientes en vitamina B₁₂ al inicio de su estancia en UCI, mientras que el 12,5 % de las mujeres en estado crítico presenta deficiencia de vitamina B₁₂ al final de su estancia en UCI, ha habido un incremento del 5,8 % de la población deficiente en vitamina B₁₂ durante su estancia en UCI.

No existen diferencias significativas entre el inicio y final en los valores de cianocobalamina ($p < 0,05$).

Resultados en los niveles de Homocisteína (Hcy)

La Hcy presenta valores de riesgo cuando sus niveles son $> 10 \mu\text{mol/L}$ (según el laboratorio de análisis del hospital “Virgen de las Nieves”).

El 67,4 % de la población crítica es hiperhomocisteinémica (HHcy) al inicio de la estancia en UCI, presentando el 78,9 % de la población crítica HHcy a la semana de estancia en UCI, ha incrementado en un 11,5 % de la población.

Existen diferencias significativas entre el inicio y final en los valores de Hcy ($p < 0,05$). Al inicio de la estancia en UCI, el 72 % de los hombres críticos y el 62,2 % de las mujeres críticas presentan HHcy. El porcentaje de mujeres HHcy ha incrementado del 62,2 % al 81,1 %, es decir, un 21,1 %, un 4,5 % más que en hombres.

Tabla 37. Evaluación del riesgo de deficiencia de las vitaminas B en **paciente crítico** (porcentajes referidos a población total y a población deficiente)

% individuos		Vitamina B ₁		Vitamina B ₂		Vitamina B ₆		Ác.fólico		Vitamina B ₁₂		Hcy	
		Riesgo deficiencia inicio (día 0)	Riesgo deficiencia final (día 7)	Riesgo deficiencia inicio (día 0)	Riesgo deficiencia final (día 7)	Riesgo deficiencia inicio (día 0)	Riesgo deficiencia final (día 7)	Riesgo deficiencia inicio (día 0)	Riesgo deficiencia final (día 7)	Riesgo deficiencia inicio (día 0)	Riesgo deficiencia final (día 7)	Riesgo deficiencia inicio (día 0)	Riesgo deficiencia final (día 7)
Hombres	D.	66,0	72,7 [^]	14,3*	29,4*	26,8	46,9 [^]	25,0	19,2 [^]	12,7		72,0*	76,5
	ARD.	66,0(100)	72,7(100)	10,2(71,4)	23,5(80,0)	23,2(86,7)	43,8(93,3)						
	RMD.			4,1(28,6)	5,9(20,0)	3,6(13,3)	3,1(6,7)						
	BRD. ND.	34,0	27,3	85,7	70,6	73,2	53,1	75,0	80,8	87,3	100 [^]	28,0	23,5
Mujeres	D.	80,0	80,5 [^]	21,3	46,2 [^]	36,2 [^]	45,7 [^]	27,3	14,6 [^]	6,7*	12,5* [^]	62,2	81,1
	ARD.	80,0(100)	80,5(100)	12,8(60,0)	46,2(100)	29,8(82,4)	40(87,5)						
	RMD.			8,5(40,0)		2,1(17,6)							
	BRD. ND.	20,0	19,5	78,7	53,8	63,8	54,3	72,7	85,4	93,3	87,5	37,8	23,5
Población total	D.	72,6	76,5 [^]	17,7	36,7 ^Δ	31,1	46,3 ^{^Δ}	26,0	17,2 [^]	12,7	5,3 ^{^Δ}	67,4	78,9 ^Δ
	ARD.	72,6(100)	76,5(100)	11,5(65)	33,3(90,7)	26,2(84,2)	41,8(90,3)						
	RMD.			6,3	3,3	1							
	BRD. ND.	27,4	23,5	82,3	63,3	68,9	53,7	74,0	82,8	87,3	94,7	32,6	21,1

D=deficiencia, ARD=alto riesgo de deficiencia, RMD=riesgo moderado de deficiencia, BRD=bajo riesgo de deficiencia, ND=no deficiencia

[^]p < 0,05 críticos vs controles; *p < 0,05, hombres vs mujeres; ^Δp < 0,05 día 0 vs día 7

4.2.4.- Correlaciones entre los parámetros

Al realizar el análisis estadístico bivalente de Pearson, se encontró una asociación positiva significativa ($r= 0,217, p< 0,029$) entre los valores obtenidos para el escala de evaluación SOFA y los obtenidos por la escala de evaluación APACHE, por el contrario la correlación es negativa con los valores del sistema SOFA y los valores de PCR ($r= 0,235, p= 0,021$). En el caso de la albúmina encontramos que sus niveles en plasma se correlacionan negativamente con los valores de PCR ($r= - 0,218, p= 0,038$).

Respecto al aporte de la vitamina B₁ se encuentran correlaciones significativas con la ingesta de vitamina B₆ ($r= 0,510, p= 0,000$), con el aporte de vitamina B₂ ($r= 0,269, p= 0,014$), con el aporte de vitamina B₁₂ ($r= 0,261, p= 0,022$) y con el aporte de ácido fólico ($r= 0,342, p= 0,003$). La vitamina B₁ al inicio se correlaciona positiva y significativamente con las concentraciones de vitamina B₆ en eritrocitos tanto al inicio como al final ($r= 0,625, p= 0,000$) ($r= 0,567, p= 0,000$, respectivamente), al igual que con los niveles de ácido fólico ($r= 0,552, p= 0,022$).

El aporte de vitamina B₂ presenta correlaciones positivas significativas con los niveles de ingesta de vitamina B₆ ($r= 0,287, p= 0,005$), y con el aporte de vitamina B₁₂ ($r= 0,232, p= 0,049$). Si nos referimos al aporte de vitamina B₁₂, se observan correlaciones significativas con la ingesta de vitamina B₆ ($r= 0,262, p= 0,013$) y con el aporte de ácido fólico ($r= 0,397, p= 0,001$).

Los resultados obtenidos muestran una asociación positiva significativa ($r= 0,397, p= 0,001$) entre los niveles de vitamina B₆ en eritrocitos a los 7 días de estancia del paciente en la UCI y el nivel de glucemia. De igual forma encontramos que existe una asociación positiva significativa ($r= 0,583, p= 0,000$) entre los niveles de vitamina B₆ en eritrocitos al inicio del ingreso del paciente y los niveles de vitamina B₆ en eritrocitos a los 7 días de estancia del paciente en UCI.

Se encontraron correlaciones positivas significativas entre la ingesta de vitamina B₆ y los niveles de la vitamina en eritrocito al final de su estancia en UCI ($r=$

0,788, $p= 0,000$), así como entre la ingesta de vitamina B₆ y los niveles plasmáticos de ácido fólico ($r= 0,219$, $p= 0,032$).

En el caso de la concentración de vitamina B₆ al inicio las correlaciones significativas se presentan con la concentración de vitamina B₆ al final ($r= 0,583$, $p= 0,000$) y con la concentración de vitamina B₁₂ al final ($r= 0,599$, $p= 0,000$). La correlación también es significativa al final entre la concentración de vitamina B₆ ($r= 0,653$, $p= 0,000$) y la concentración de vitamina B₂. Se presenta una correlación positiva significativa entre la concentración en eritrocito de vitamina B₆ (día 0) ($r= 0,563$, $p= 0,000$) y día 7 ($r= 0,786$, $p= 0,000$) y los niveles de vitamina B₁ (día 7).

El ácido fólico también presenta una correlación positiva significativa con la ingesta de vitamina B₆ ($r= 0,549$, $p= 0,000$). La correlación es significativa al inicio entre los niveles de ácido fólico y la concentración en eritrocito de vitamina B₆ ($r= 0,683$, $p= 0,000$), al igual que al final del estudio (día 7) entre los niveles de ácido fólico y los niveles eritrocitarios de vitamina B₆ ($r= 0,820$, $p= 0,000$).

La vitamina B₁₂ presenta correlaciones significativas positivas con las concentraciones de vitamina B₆ en eritrocitos al inicio ($r= 0,553$, $p= 0,000$), con los niveles de ácido fólico ($r= 0,363$, $p= 0,000$) y con los niveles de vitamina B₁₂ al final ($r= 0,843$, $p= 0,000$).

La correlación es significativa entre los niveles plasmáticos de homocisteína del paciente el día de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos ($r= 0,732$, $p= 0,000$) y la concentración de vitamina B₆ en eritrocitos al inicio (día 0) y al final (día 7) ($r= 0,576$, $p= 0,00$).

Al hablar de los niveles de homocisteína del paciente al final (día 7), la correlación es significativa con los niveles de homocisteína al inicio ($r= 0,792$, $p= 0,000$), con los niveles de vitamina B₆ en eritrocitos al inicio ($r= 0,589$, $p= 0,00$) y con los niveles de vitamina B₆ en eritrocitos al final ($r= 0,692$, $p= 0,000$).

Se encontraron correlaciones positivas significativas entre la concentración en eritrocitos de la vitamina B₆ al final, tanto con ingesta de vitamina B₆ (mg/d) ($r= 0,788$,

p= 0,000), como con los niveles de vitamina B₆ en eritrocitos al inicio (r= 0,583, p= 0,000).

En general, podemos decir que en la población sana existe una asociación lógica entre las vitaminas del grupo B, teniendo en cuenta que generalmente están en los alimentos que pertenecen al mismo grupo de manera conjunta y que una vez ingresados en el organismo, pertenecen rutas metabólicas comunes.

4.3.- Estudio comparativo pacientes-controles

En la tabla 38 se presentan los resultados medios y desviaciones del aporte de energía, macronutrientes y micronutrientes en individuos controles y críticos. Existe una diferencia en el aporte energético entre individuos sanos y pacientes críticos, siendo significativa ($p < 0,05$) en el aporte proteico, de lípidos, de glúcidos, y en minerales y vitaminas.

Tabla 38. Resultados de ingesta de energía y nutrientes en **sujetos sanos y en paciente crítico**

	<i>Control</i>	<i>Paciente</i>
Energía (Kcal)	1945,9 ± 651,1	1329,4 ± 630,5
Proteínas (g)	77,6 ± 34,7	37,2 ± 31,1*
Grasas (g)	91,0 ± 31,7	52,1 ± 24,3*
Glúcidos (g)	221,0 ± 81,9	158,8 ± 50,3
Fibra (g)	19,0 ± 8,0	4,8 ± 6,4*
Vitamina B₁ (mg)	1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,9
Vitamina B₂ (mg)	6,8 ± 49,3	1,5 ± 0,9*
Vitamina B₆ (mg)	2,7 ± 0,8	1,4 ± 0,5*
Vitamina B₁₂ (µg)	3,95 ± 1,45	1,5 ± 1,6*
Vitamina C (mg)	146,4 ± 97,9	90,9 ± 123,2*
Niacina (mg Eq niacina)	166,7 ± 136,9	7,9 ± 8,0*
Ácido fólico (µg)	221,2 ± 103,1	141,4 ± 43,0*
Vitamina A (g Eq. retinol)	494,9 ± 271,7	484,0 ± 371,1
Vitamina D (µg)	4,8 ± 3,9	3,8 ± 3,9
Vitamina E (mg)	10,4 ± 3,6	15,3 ± 9,8
Sodio (g)	1611,3 ± 1069	1991,5 ± 2276,3
Potasio (g)	2812,6 ± 1183,4	1506,1 ± 859,2*
Calcio (mg)	926 ± 377,0	482,1 ± 301,7
Fosforo (mg)	1166,1 ± 445,8	563,0 ± 260,2
Magnesio (mg)	249,7 ± 106,1	156,3 ± 116,6
Hierro (mg)	12,6 ± 9,8	7,7 ± 6,3

* $p < 0,05$, control vs paciente crítico

Tabla 39. Recomendaciones de ingesta de energía, macronutrientes y vitaminas B para paciente crítico e individuo sano

	Críticos	Sanos
Energía	20-30 kcal/kg/día	1800-3000 kcal/día
Hidratos de carbono	2 g/kg/día	55-65 % energía
Lípidos	1-2 g/kg/día	20-30 % energía
Proteínas	1,3-1,5 g/kg/día	47-56 g/día
Vitaminas		
Tiamina	1,1- 6 mg/día	0,8-1,2 mg /día
Riboflavina	1,2- 3,6 mg/día	1,2-1,8 mg/ día
Piridoxina	1,6- 6 mg/día	1,6-1,8 mg /día
Ácido fólico	400 µg/día	200 µg /día
Cianocobalamina	2 - 5 µ g/día	2 mg /día

Krishnan y col, (2009), Mataix y col, (2002)

En la Tabla 38, podemos observar las recomendaciones de energía, macronutrientes y vitaminas B para paciente crítico e individuo sano.

En la Tabla 39 se muestran los porcentajes de adecuación de ingesta energética, de macronutrientes y de vitaminas B en los individuos controles y críticos. Según las recomendaciones para cada población, se observan diferencias de adecuación de ingesta en los pacientes críticos, en general, en todos los nutrientes y en la energía, respecto a los controles ($p < 0,05$). Los porcentajes de adecuación no alcanzan en ningún caso el 100 %, estando para las proteínas, por debajo del 50 % de las recomendaciones, que llegan al 65 % gracias al aporte proteico con N. Igualmente, excepto para la vitamina B₁, los porcentajes de adecuación están por debajo del 50 % de las recomendaciones para la población de enfermos crítico.

Tabla 40. Porcentaje de adecuación de ingesta en energía, macronutrientes y vitaminas B en individuos control y críticos

%	% IR Controles	> 2/3 IR Individuos Controles	% IR Críticos	> 2/3 IR Individuos Críticos
Energía	81,0	88,7	63,3*	75,4*
Proteínas	155,2	168,0	44,3*	56,8*
Grasas	76,0	83,5	49,6*	64,6*
Glúcidos	77,5	85,4	56,8*	68,7*
Fibra	80,0	87,7	46,0*	58,6*
Vitamina B₁	71,5	79,2	74,5	81,2
Vitamina B₂	52,8	67,4	50,0	59,8
Vitamina B₆	52,8	61,7	44,3	46,8
Ácido Fólico	51,1	64,9	90,0*	92,4*
Vitamina B₁₂	75,4	77,5	92,1*	99,4*

* $p < 0,05$, críticos vs controles

La adecuación en el aporte de energía en la población crítica es significativamente menor (63,3 %) que en el grupo control (81 %), alcanzando un 24,6 % de los pacientes valores por debajo de los 2/3 de la recomendación estimada. Esta energía se consigue por un aporte de macronutrientes, equilibrado en cuanto a aporte de energía aportada por cada uno, pero que en ningún caso alcanza al 70 % de los pacientes que reciben un aporte por encima de los 2/3 de las recomendaciones.

Respecto al aporte de vitaminas del grupo B, la tiamina, la riboflavina y la piridoxina, el porcentaje de pacientes que presentan un aporte por encima de los 2/3, no es significativo frente a los controles, siendo del 59,8 y 55,8 %, para la riboflavina y la piridoxina, respectivamente.

En el caso del ácido fólico y la cianocobalamina, los resultados en críticos muestran aportes por encima de los 2/3 de las necesidades, significativamente superiores a los individuos controles, alcanzándose en cerca del 100 % de los individuos.

En el Anexo 4 (Tabla 41), vemos las ingestas de referencia para población sana de vitamina B₆.

Valores de PLP

Existen diferencias significativas entre los valores de PLP en pacientes críticos y los controles al inicio de su estancia en UCI.

Al final de la estancia en UCI se observan mayores diferencias significativas entre los críticos y los controles ($p < 0,005$).

Existen diferencias significativas entre los valores de PLP en el día 0 y el 7 de estancia en UCI, en el paciente crítico.

Piridoxal 5'fosfato y Homocisteína

En la Gráfica 15 observamos los porcentajes de individuos control con riesgo de deficiencia en PLP, y los individuos con HHcy, en ambos casos los porcentajes más elevados los encontramos en hombres (29,6 % y 57,1 % respectivamente).

En la Gráfica 16 observamos el porcentaje de individuos críticos con riesgo de deficiencia en PLP y los que presentan HHcy desde el ingreso hasta el día 7 de su estancia en UCI. Vemos como la deficiencia del PLP se incrementa en un 15,2 % de la población crítica, desde el ingreso hasta el día 7, mientras que la HHcy se incrementa a lo largo del estudio en un 11,5 % de la población.

Nuestros resultados muestran una prevalencia importante de hiperhomocisteinemia (HHcy) en los pacientes críticos estudiados desde el inicio del estudio (67,4%), observándose diferencias significativas ante los resultados obtenidos en la población control (35,1%). Igualmente, es de destacar que se observa un incremento significativo en el porcentaje de individuos que presentan HHcy al inicio frente a los que la presentan al final de la estancia en UCI (78,9 %).

Piridoxal 5'fosfato y Proteína C-reactiva (PCR)

En nuestros resultados (gráficas 18, 19), se encuentra que existe correlación significativa positiva entre altos niveles del marcador de inflamación sistémica (PCR) y los valores eritrocitarios deficientes de la vitamina B₆ en el día 7 (final de nuestro estudio).

Piridoxal 5'fosfato y Marcador de Poder Antioxidante Total (PAO)

En las gráficas 20 y 21 del apartado de discusión, se muestran los resultados obtenidos en el Poder Antioxidante Total en la población crítica.

En nuestros resultados, como se observa en la gráfica 20, existen diferencias significativas entre los porcentajes de individuos deficientes en PLP críticos, presentando menores niveles de PAO los deficientes en piridoxina frente a los que no lo son.

En nuestros resultados existe una correlación negativa significativa entre la concentración de vitamina B₆ en eritrocitos (día 7) y los niveles del marcador de poder antioxidante PAO.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

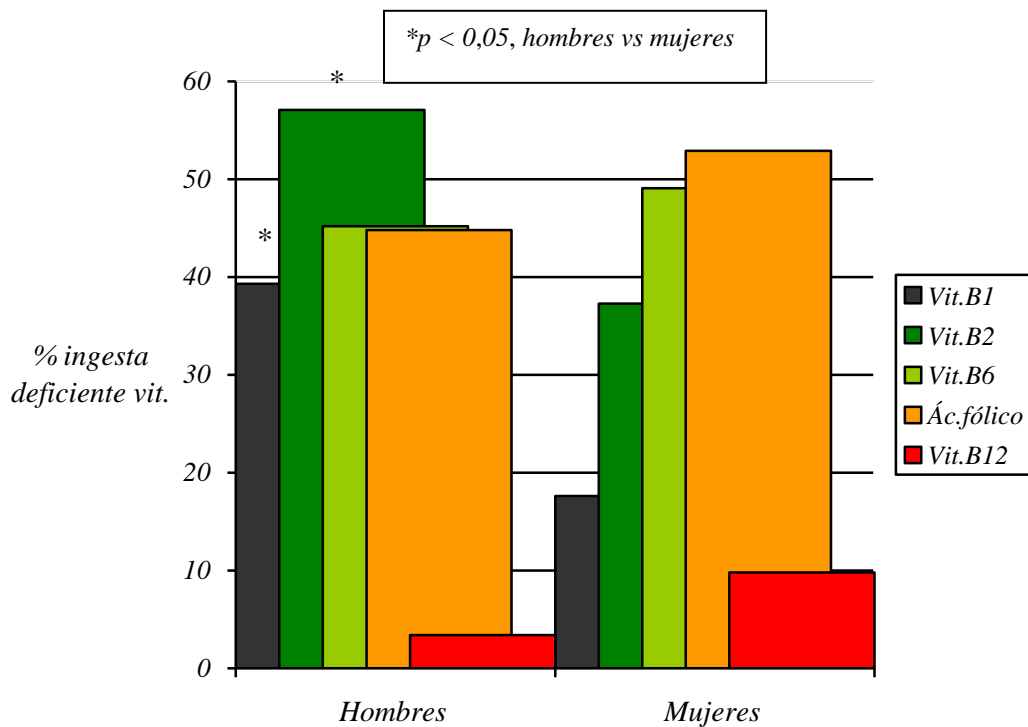
5.- *Discusión de los resultados*

5.1.- *Respecto a la ingesta de vitaminas en individuos controles y críticos*

A continuación se muestran (Gráfica 1) los resultados de porcentaje de **individuos control** con ingesta deficiente en vitaminas del grupo B por sexo.

En nuestros resultados, se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) superiores en el porcentaje de hombres que ingieren tiamina y riboflavina de manera deficiente respecto a las mujeres, siendo en general la ingesta inadecuada de piridoxina, ácido fólico y cianocobalamina mayor, aunque no de manera significativa, en mujeres.

Gráfica 1 Porcentaje de **individuos control** por sexo que ingieren cantidades deficientes de vitaminas B



Por otro lado, los porcentajes de población que presentan un aporte por debajo de los 2/3 de las recomendaciones de vitaminas es 27,2%, 38,6%, 40,1 %, 31,7 % y 2,5%, para la tiamina, riboflavina, piridoxina, fólico y cianocobalamina, respectivamente, en hombres y 14,3 %, 26,5 %, 35,5 %, 36,4 %, 38,4 % y 6,4 % para la tiamina, riboflavina, piridoxina, fólico y cianocobalamina, respectivamente, en mujeres.

Los resultados obtenidos referentes a la ingesta de vitaminas en población control muestran un porcentaje de individuos que ingieren vitaminas B₆, B₁₂ y fólico superiores a los encontrados en el Estudio de Valoración Nutricional en Andalucía realizado por el equipo del Dr. Mataix en 2003 (Planells y col., 2003) para hombres (10,8, 2,9 y 22,6% para B₆, B₁₂ y fólico), y para mujeres (16,7, 5,1 y 23,5% para vitaminas B₆, B₁₂ y fólico, respectivamente).

Comparando entre hombres y mujeres, podemos encontrar datos similares a los encontrados en el estudio de Andalucía, dado que los porcentajes de mujeres con ingesta deficiente en vitaminas B₆, B₁₂ y fólico son superiores a la población masculina.

Por otro lado, si observamos los resultados obtenidos en vitaminas B₁ y B₂, los resultados del estudio realizado en Andalucía (Mataix y col., 2003) muestran valores superiores en el porcentaje de hombres que ingieren vitaminas B₁ y B₂ por debajo de los 2/3 de las recomendaciones, frente a las mujeres (7,8 y 18 % de B₁ y B₂, respectivamente, en hombres y 4,5 y 11,7 %, en B₁ y B₂, respectivamente, en mujeres).

Esto es comparable a nuestros resultados en los que se observan porcentajes superiores de hombres que ingieren estas vitaminas de manera inadecuada, respecto a las mujeres, aunque en nuestro estudio resultan porcentajes mayores comparativamente significativos ($p < 0,05$).

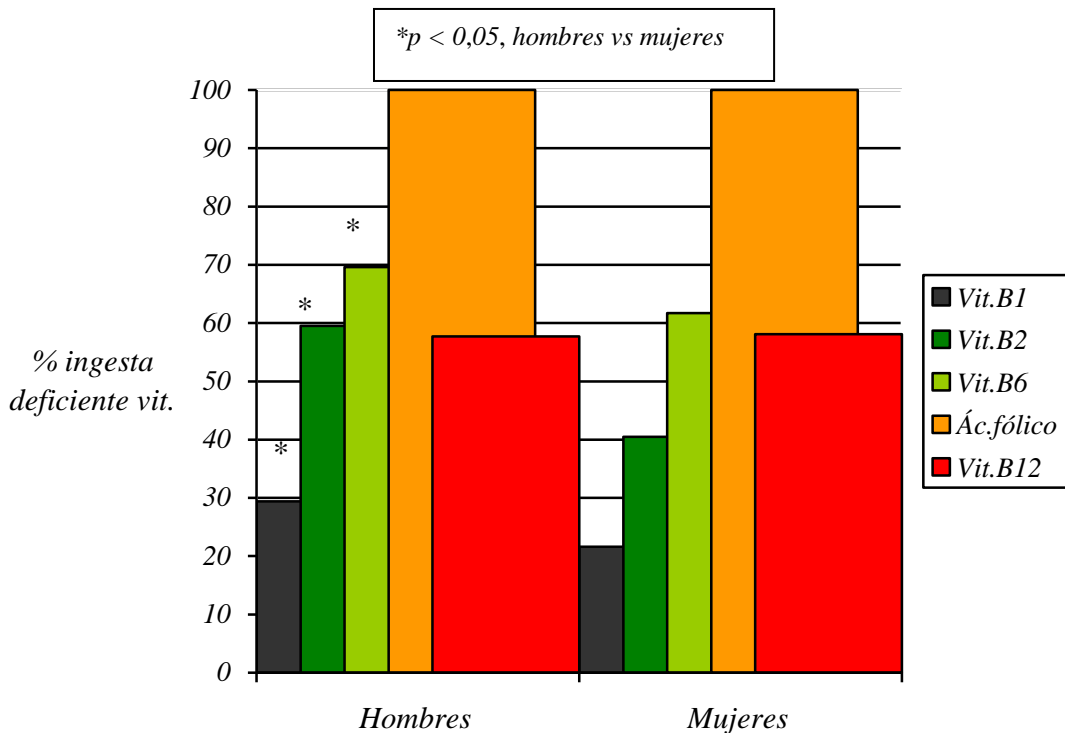
Morris y col. (2008) establece, según un estudio realizado en 6000 individuos sanos americanos, que la ingesta de referencia para ésta población debería ser de 3 a 4.9 mg/día para mantener unos niveles adecuados de PLP en sangre.

En la Gráfica 2 se muestran los resultados de aporte deficiente, según los requerimientos en población sana establecidos para vitaminas del grupo B por sexo, en los individuos que componen el grupo de **pacientes críticos**.

Tenemos en cuenta que los individuos han recibido dieta enteral, parenteral o mixta, dependiendo de las circunstancias específicas del paciente, durante un periodo de estancia en UCI de 6 ± 1 día, y que los resultados se han obtenido mediante cálculo del aporte diario medio para cada nutriente.

Nuestros resultados son similares a los encontrados para la población control por sexo en los valores tiamina, riboflavina y ácido fólico, siendo los hombres críticos deficientes significativamente superiores a las mujeres ($p < 0,05$).

Gráfica 2 Porcentaje de **individuos críticos** por sexo que reciben un aporte deficiente de vitaminas B



En un estudio piloto previo (Abilés y col., 2006, Abilés y col, 2008) se demuestra que en una población de 40 enfermos críticos, el 75 % presenta un aporte de vitaminas

antioxidantes por debajo de los 2/3 de las recomendaciones para la población. En el estudio de las vitaminas que actúan como antioxidantes se incluyen aquellas que participan de forma activa en la ruta metabólica de la Hcy y por tanto actúan como antioxidantes, por lo que se valoró el aporte de la vitamina B₁₂, el ácido fólico y la vitamina B₆ al paciente crítico. Esta situación de carencia en el aporte de antioxidantes provoca un empeoramiento en la situación de estrés oxidativo en la que se encuentra el paciente ingresado en la UCI.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, ya que se observa un porcentaje muy elevado de pacientes críticos con aportes deficientes en vitaminas B en general y concretamente en la B₂, B₆ y B₁₂ (40,2 %, 53,2 % y 50,6 %, respectivamente), todas ellas participan en la ruta metabólica de la Hcy, por lo que esta situación podría derivar en un incremento de sus niveles plasmáticos, acelerando procesos ateroscleróticos mediante la promoción de la oxidación de lipoproteínas, ejerciendo una actividad anticoagulante y la síntesis de colágeno, la proliferación de células de músculo liso, el estrés oxidativo, alterando la vasorelajación endotelial y aumentando la síntesis de citocinas proinflamatorias en la pared arterial y en las células circulantes (Gori y col., 2007). Todo esto puede provocar un empeoramiento en la evolución de los pacientes durante su estancia en la UCI.

Con respecto al estudio comparativo entre controles y críticos, los resultados muestran en general diferencias significativas en cuanto al aporte vitamínico en todas las vitaminas del grupo B ($p < 0,05$).

5.2.- Respecto a los valores bioquímicos de vitaminas y Hcy

A continuación se muestran en gráficas los resultados referentes al porcentaje de individuos controles y críticos en diferente grado de riesgo de deficiencia en las diferentes vitaminas.

Los números mostrados en la gráfica corresponden a los valores de porcentaje de individuos controles y críticos, deficientes en la vitamina, a los 7 de estancia en UCI.

Tiamina

En las gráficas se muestran los valores de porcentaje de individuos frente al parámetro, siguiendo el siguiente orden: D = deficiencia, ARD = alto riesgo de deficiencia, RMD = riesgo medio de deficiencia, BRD = bajo riesgo de deficiencia. En el caso de los críticos, queda indicado con un 0 o 7, según el día de estancia.

Los resultados obtenidos muestran niveles deficientes en un porcentaje de la población crítica (76,5 %) significativamente superior a los controles (3 %), en el último día de estancia en la unidad, tanto en población total como por sexo ($p < 0,01$).

Como se describió en apartado de resultados, los pacientes críticos presentan un empeoramiento, aunque no estadísticamente significativo, de la deficiencia en tiamina a lo largo de su estancia, mostrando una incidencia del 3,9 % en la deficiencia de tiamina.

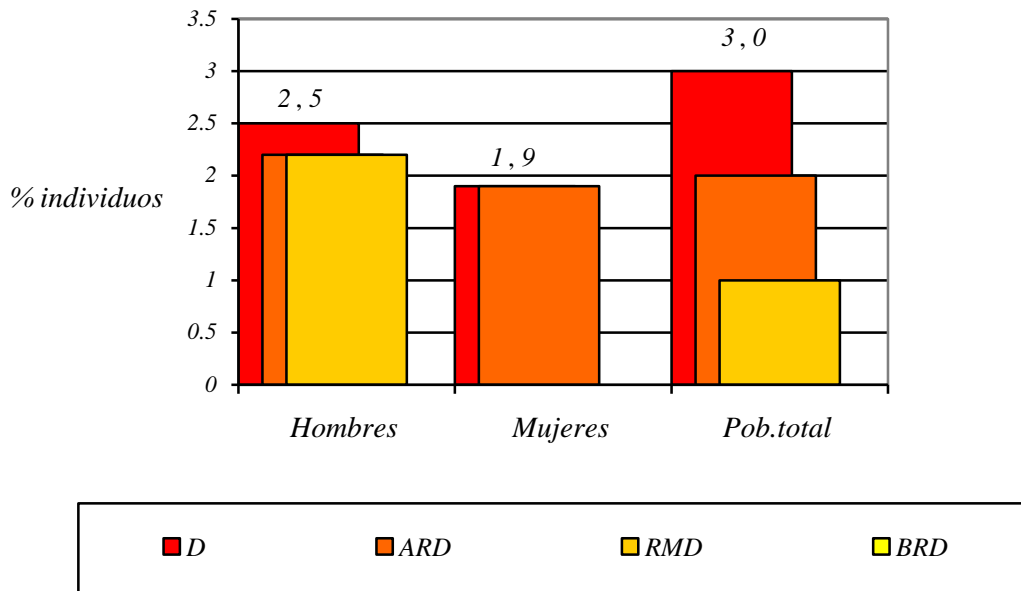
En las gráficas se muestran los valores de porcentaje de individuos frente al parámetro, siguiendo el siguiente orden:

Los números mostrados en la gráfica corresponden a los valores de porcentaje de individuos deficientes y no deficientes, obtenidos en el día final de estancia en UCI.

Se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los valores de tiamina encontrados en la población crítica al final del estudio, respecto a la de referencia, mostrándose el 100 % de los individuos críticos deficientes, en alto riesgo de deficiencia de tiamina, y un incremento en la deficiencia del 6,7 % durante su estancia en UCI.

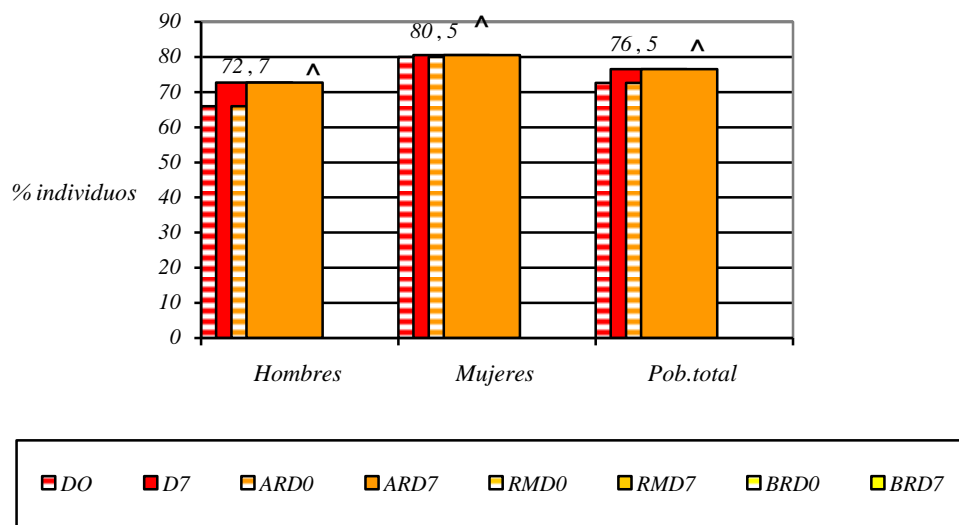
Gráfica 3 Porcentaje de individuos del **grupo control** que presentan deficiencia de vitamina

Vitamina B₁



Gráfica 4 Porcentaje de **individuos críticos** que presentan deficiencia de vitamina

Vitamina B₁



Riboflavina

En nuestro estudio se observan valores del 17,7 % al inicio, y 36,7 % de población deficiente en vitamina B₂ en el día 7 de estancia en UCI.

Los resultados encontrados en nuestro estudio muestran niveles de riboflavina estadísticamente significativos al comparar entre mujeres controles y críticas al final de estudio ($p < 0,05$).

Hemos de tener en cuenta el empeoramiento significativo ($p < 0,05$) que sufren los individuos críticos en general en base a la deficiencia de riboflavina durante su estancia en UCI, con un incremento del 19 % en la deficiencia de riboflavina.

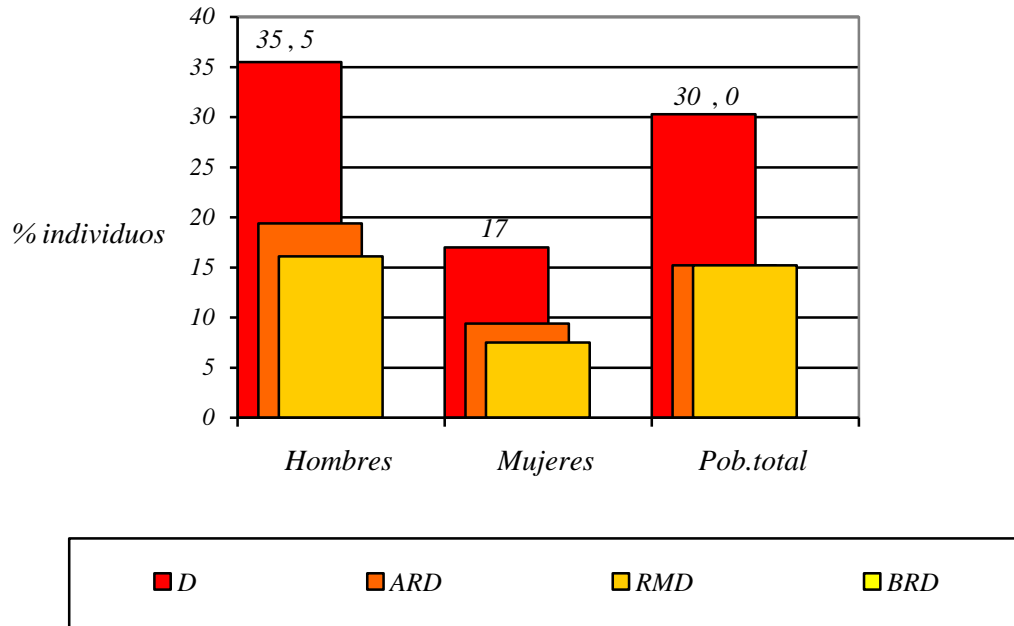
La bibliografía consultada demuestra datos similares de empeoramiento de situaciones de deficiencia nutricional, concretamente en el caso de nutrientes antioxidantes como las vitaminas B₁₂ y fólico, y en general en el estatus antioxidante total (Abilés y col. 2006 y Abilés y col., 2008).

Según todo ello, se hace necesaria la reformulación en micronutrientes de los preparados para nutrición parenteral y enteral, de manera que exista un ajuste más preciso de nutrientes y biomarcadores tan necesarios por su participación en procesos fisiológicos clave como la defensa inmunológica, la respiración celular, metabolismo de nutrientes, síntesis de DNA, participación como antiinflamatorios y actuando en contra del riesgo cardiovascular, etc. En ello se basa la revisión realizada por Buchman y col (2009) en la que se realiza un estudio de las fórmulas parenterales disponibles en la actualidad en cuanto a micronutrientes, planteando la necesidad urgente de una revisión exhaustiva sobre los requerimientos de vitaminas B.

Es de destacar que del 33,3 % de la población deficiente crítica en esta vitamina, el 90,7 % presenta alto riesgo de deficiencia.

Gráfica 5 Porcentaje de **individuos controles** que presentan deficiencia de vitamina

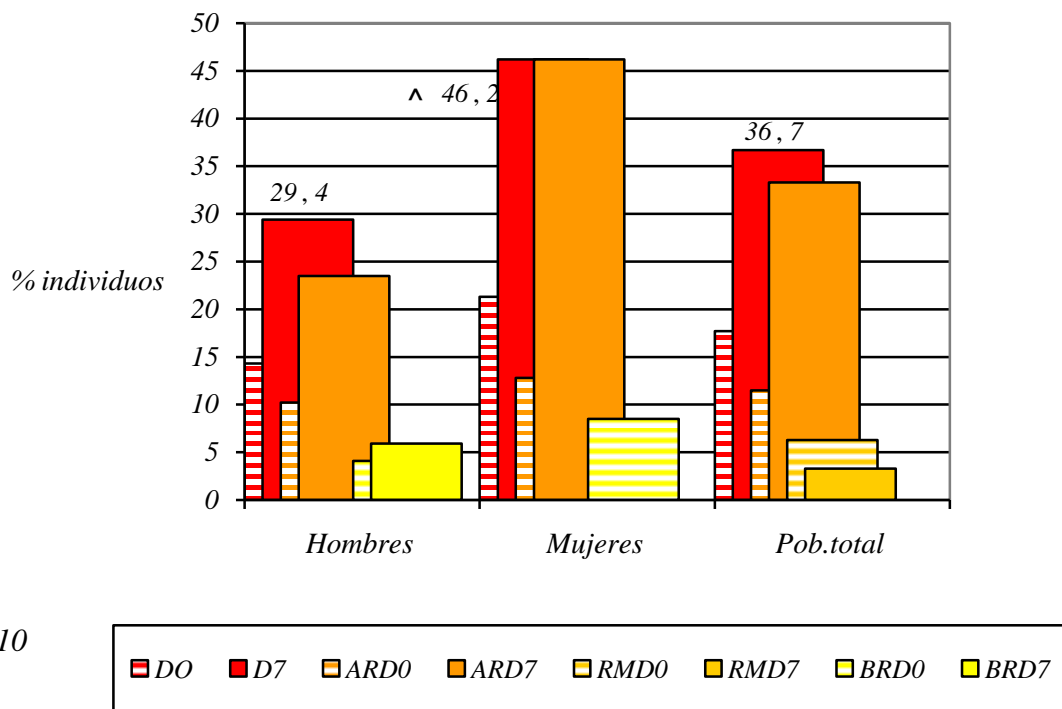
Vitamina B₂



Gráfica 6 Porcentaje de **individuos críticos** que presentan deficiencia de vitamina

Vitamina B₂

[^]p<0.05 criticos vs controles



Piridoxina

En los resultados referentes a niveles de piridoxal 5'fosfato eritrocitario en la población crítica frente a la control, el porcentaje de individuos con deficiencia de la vitamina (46,3) muestra valores significativamente superiores ($p < 0.05$) al final de la estancia en UCI.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de hombres y mujeres críticas deficientes en PLP.

Los resultados también muestran un incremento del 15,2 % en los individuos críticos deficientes en vitamina B₆ al final del estudio, por tanto existe igualmente un empeoramiento de la deficiencia en piridoxina en ésta población.

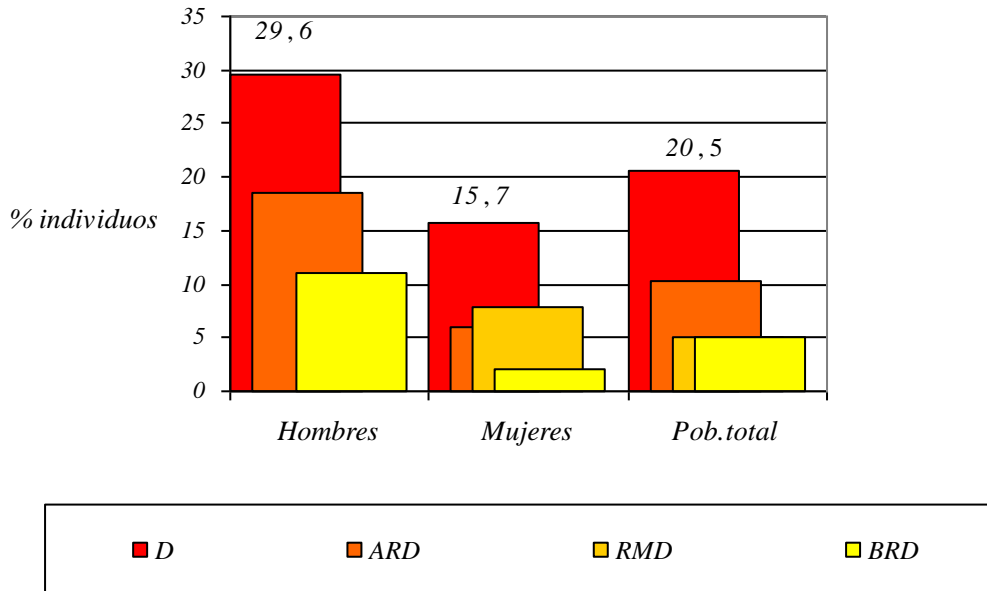
Es de destacar que del 46,3 % de población crítica deficiente en piridoxal 5'fosfato eritrocitario, el 90,3 % presenta alto riesgo de deficiencia en dicha vitamina al final del estudio.

Como anteriormente se ha comentado, teniendo en cuenta la situación hipercatabólica del paciente crítico y por tanto, sus mayores necesidades en nutrientes y energía, se hace necesaria la reformulación en micronutrientes de los preparados para nutrición parenteral y enteral, de manera que exista un ajuste más preciso de nutrientes tan necesarios como la piridoxina por su participación en procesos fisiológicos clave como la defensa antioxidante e inmunológica, la respiración celular, metabolismo de nutrientes, síntesis de DNA y su participación como antiinflamatorios (Mooney y col., 2009, Hellman y col. 2010). Buchman y col (2009) realizan una revisión de las fórmulas parenterales en cuanto a micronutrientes, planteando una revisión exhaustiva sobre los requerimientos de vitaminas B.

Igualmente, Matarese y col. (2009) describen una deficiencia de piridoxal fosfato plasmático en pacientes sometidos a trasplante intestinal que aumenta de un 10 % de individuos deficientes antes del trasplante al 96 % al final de una estancia media de 30 días.

Gráfica 7 Porcentaje de **individuos controles** que presentan deficiencia de vitamina

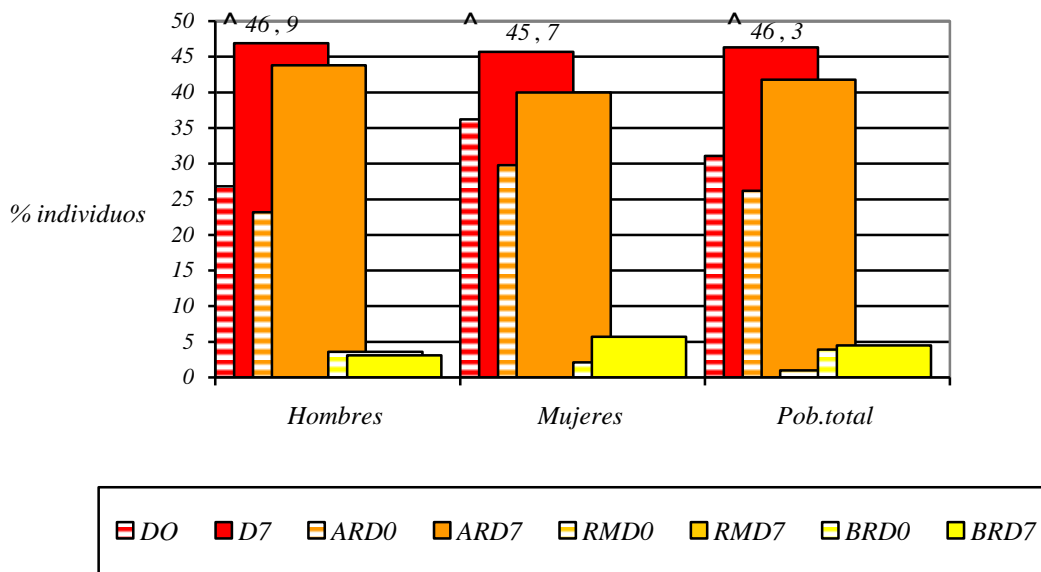
Vitamina B₆



Gráfica 8 Porcentaje de **individuos críticos** que presentan deficiencia de vitamina

Vitamina B₆

[^]p<0.05 críticos vs controles



Como se describió en apartado de resultados, los pacientes críticos presentan un empeoramiento estadísticamente significativo en la deficiencia de todas las vitaminas B en general, siendo particularmente destacable en el caso de la piridoxina, ya que a lo largo de la estancia en UCI, se demuestra una incidencia del 15,2 % en la deficiencia de piridoxina en la población crítica general al final del estudio.

Esto concuerda con lo descrito anteriormente por Matarese y col (2009) en individuos transplantados.

Por otro lado, destacar las diferencias significativas encontradas en nuestro estudio ($p < 0.05$), entre el porcentaje de enfermos críticos con deficiencia de piridoxina al final del estudio, frente a los individuos sanos estudiados, tanto en población total como por sexos, siendo mayor el número de individuos críticos deficientes.

Acido fólico

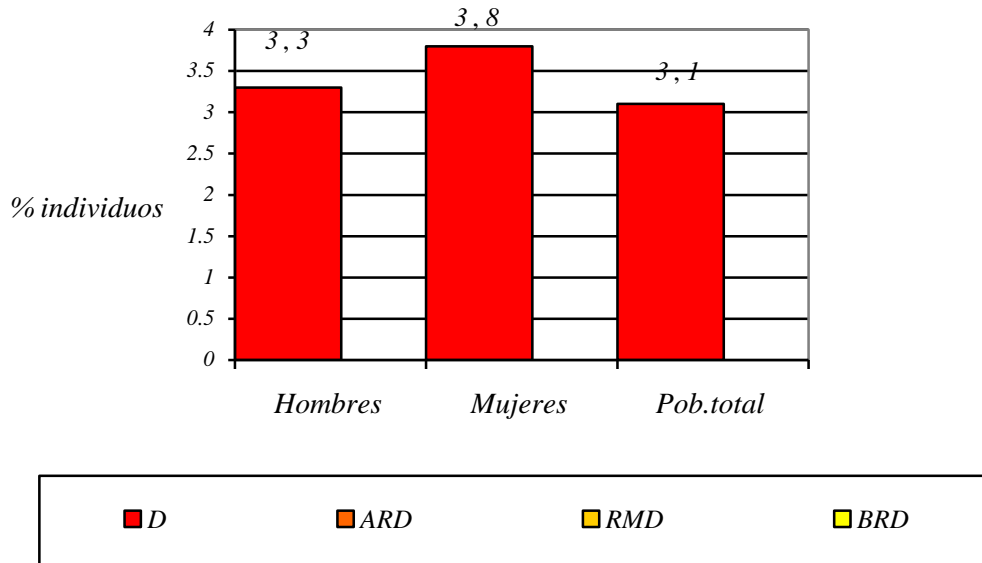
Los resultados obtenidos en los niveles plasmáticos de vitamina B₉ muestra porcentajes de población crítica deficiente (17,2 %) mayores de manera significativa ($p < 0.05$), a los deficientes control, tanto en población total como por sexos.

Con respecto a la evolución de los individuos críticos deficientes en fólico, se observa mayor porcentaje de críticos deficientes al inicio (26 %) que al final del estudio (17,2 %), disminuyendo aunque no de manera estadísticamente significativa, en un 8,8 %, lo que demuestra el ajuste de requerimientos en el aporte nutricional durante la estancia en UCI en ésta vitamina.

Estos resultados coinciden con los encontrados en anteriores trabajos (Abilés y col., 2006) en los que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de fólico al inicio de la estancia en UCI y los encontrados al final (7 días). No existen diferencias significativas entre los valores de hombres y mujeres críticos.

*Gráfica 9 Porcentaje **de individuos controles** que presentan deficiencia de vitamina.*

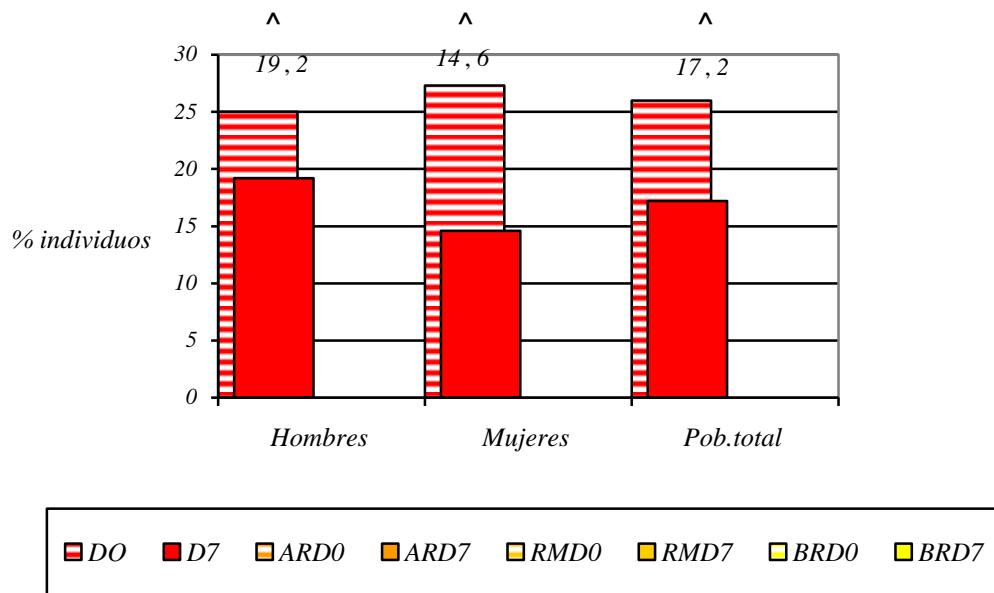
Ácido fólico



Gráfica 10 Porcentaje de **individuos críticos** que presentan deficiencia de vitamina

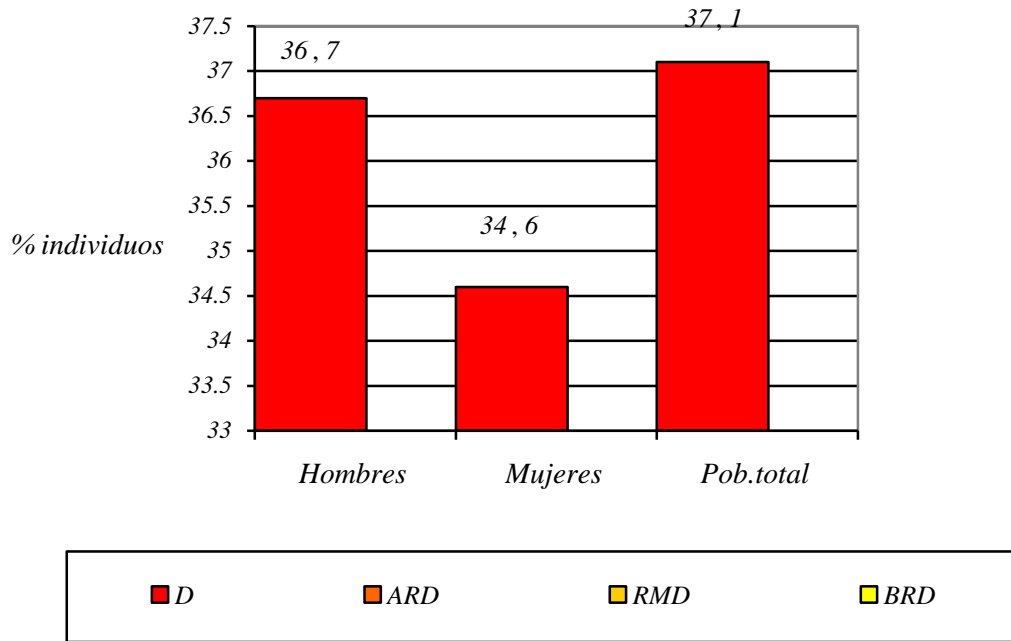
Ácido fólico

$\wedge p < 0.05$ criticos vs controles



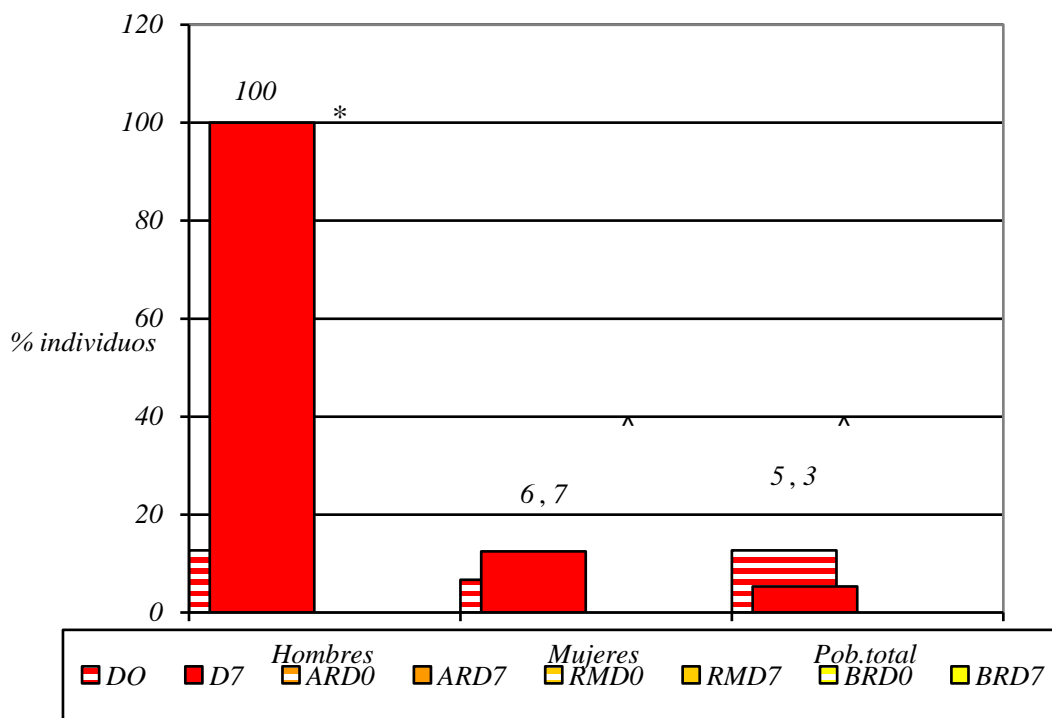
Cianocobalamina

Gráfica 11 Porcentaje de **individuos controles** que presentan deficiencia de vitamina B₁₂



* $p < 0.05$ hombres vs mujeres; ^ $p < 0.05$ críticos vs controles

Gráfica 12 Porcentaje de **individuos críticos** que presentan deficiencia de vitamina B₁₂



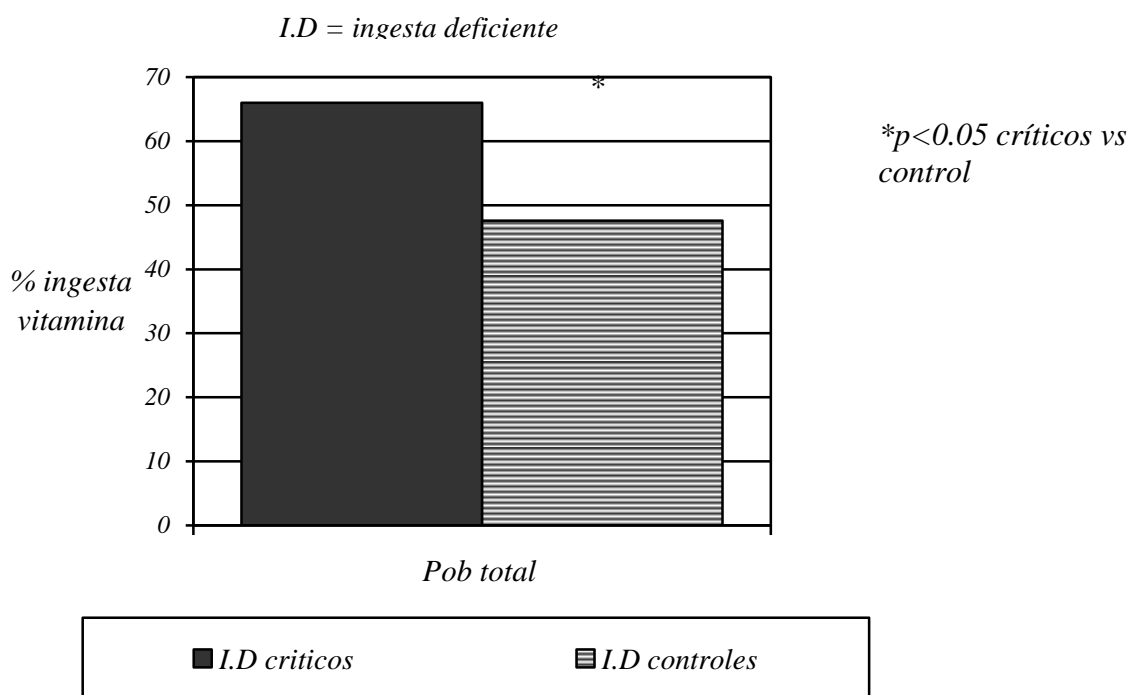
La vitamina B₁₂ muestra resultados en el porcentaje de individuos críticos deficientes, respecto a sanos, significativamente diferente, siendo menores en críticos que en sanos. Esto demuestra la posible suplementación durante la estancia en UCI de ésta vitamina (tabla 39).

En resumen, haciendo nuevamente referencia a las últimas recomendaciones para el paciente crítico, Buchman y col. (2009), invita a abordar el tema sobre los requerimientos de micronutrientes en nutrición parenteral en países con medicina avanzada como los de Estados Unidos y Europa, que gracias a las reuniones de trabajo de la ASPEN y las ayudas recibidas para poder ajustar las necesidades exactas de estos pacientes como la del 2009 Micronutrient Workshop podremos disponer de ello.

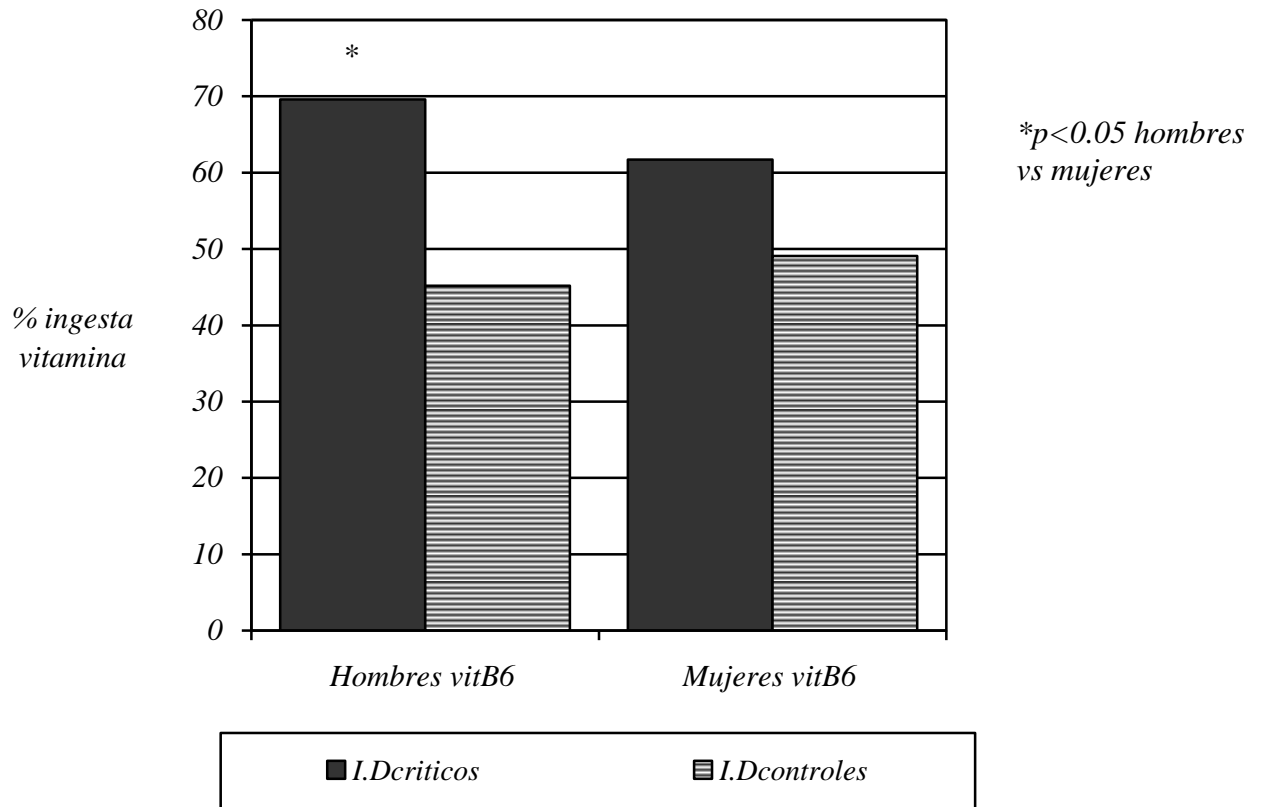
5.3.- Estudio de la vitamina B₆

En la Gráfica 13 vemos el porcentaje de ingesta y aporte de vitamina B₆ en el grupo control y en paciente crítico referido a la población total, mientras que en la Gráfica 14 el porcentaje representado se refiere a la población por sexo.

Gráfica 13 Porcentaje de ingesta y aporte de vitamina B₆ en grupo **control** y en **paciente crítico**



Gráfica 14 Porcentaje de ingesta y aporte de vitamina B₆ en **control y crítico, por sexo.**



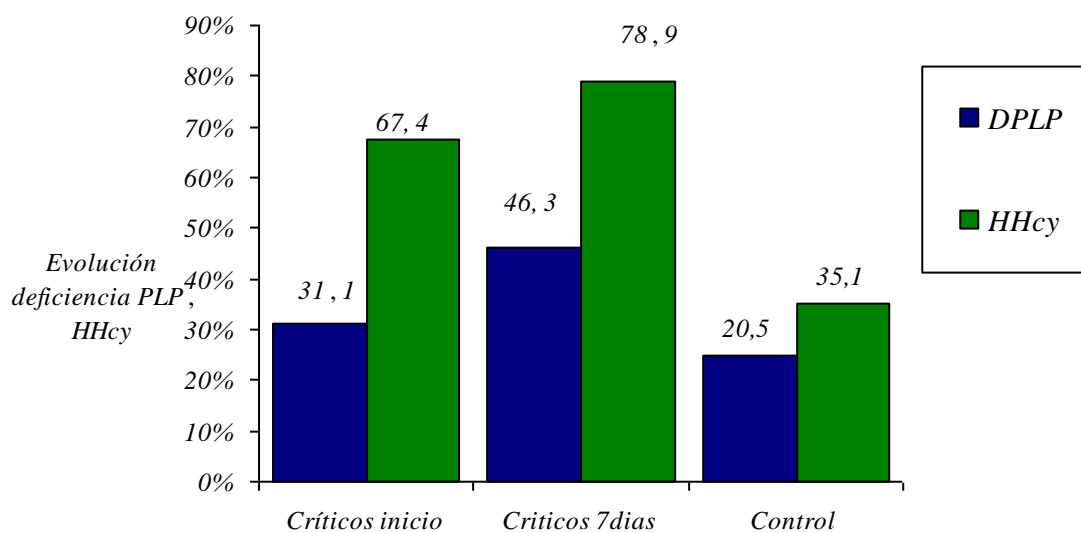
Ajuste por energía. Existen valores de aporte de piridoxina estadísticamente mayores en hombres críticos frente a las mujeres. Dichas diferencias desaparecen cuando se realiza un ajuste por aporte de energía.

Piridoxal 5'fosfato y Homocisteína

En la Gráfica 15 observamos los porcentajes de individuos control con riesgo de deficiencia en PLP, y los individuos con HHcy, en ambos casos los porcentajes más elevados los encontramos en hombres (29,6 % y 57,1 % respectivamente).

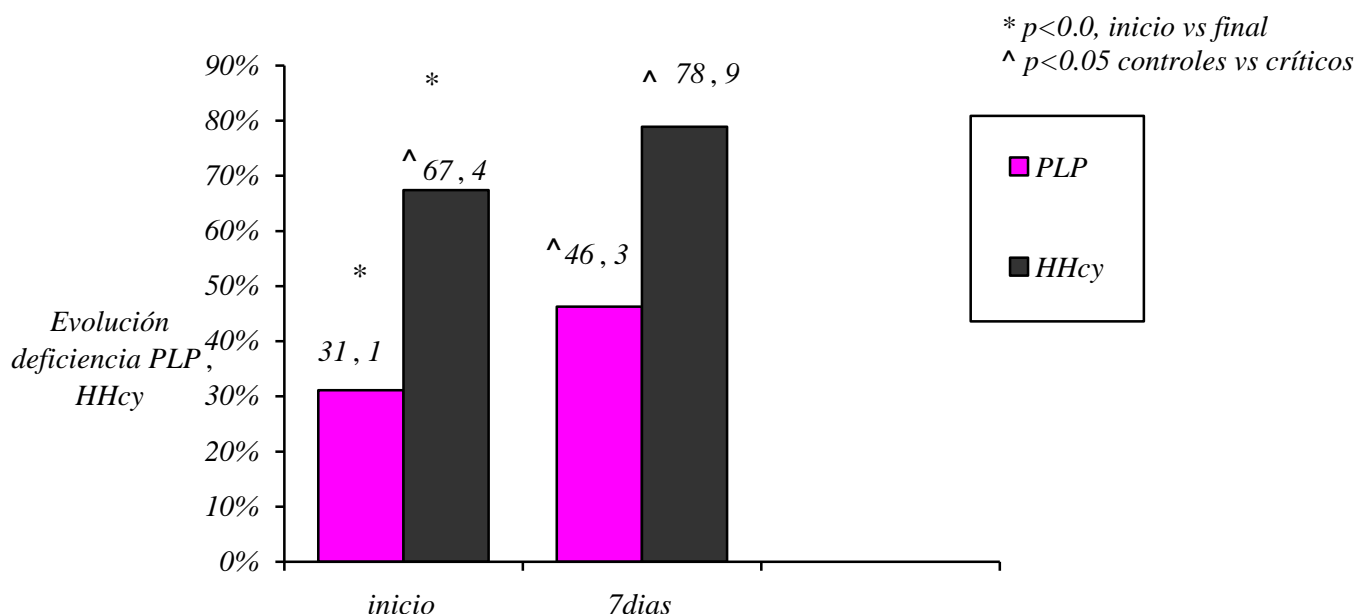
En la Gráfica 16 observamos el porcentaje de individuos críticos con riesgo de deficiencia en PLP y los que presentan HHcy desde el ingreso hasta el día 7 de su estancia en UCI. Vemos como la deficiencia del PLP se incrementa en un 15,2 % de la población crítica, desde el ingreso hasta el día 7, mientras que la HHcy se incrementa a lo largo del estudio en un 11,5 % de la población.

Gráfica 15. Niveles de PLP e HHcy en **grupo control**



* $p < 0.0$, hombres vs mujeres

Gráfica 16. Evolución de la deficiencia de PLP y de HHcy en **paciente crítico**



hiperhomocisteinemia (HHcy) en los pacientes críticos estudiados desde el inicio del estudio (67,4%), observándose diferencias significativas ante los resultados obtenidos en la población control (35,1%).

Estos resultados son muy superiores a los encontrados en bibliografía para la población crítica. Por ejemplo, Schindler y col. (2000) encontraron una prevalencia del 16% en pacientes con similares características de edad y sexo a las de nuestro estudio. La diferente prevalencia es posiblemente debida a que los valores de Hcy que establecen como límite de HHcy (14,4µmol/L) son superiores a los recomendados por nuestro laboratorio de referencia (10µmol/L), además de tener en cuenta que la población crítica siempre muestra una alta variabilidad y que la homocisteinemia puede verse influida por numerosos factores.

En los últimos años, hay evidencia de que existe una estrecha relación entre el papel de la HHcy en la aparición de enfermedades cardiovasculares y de otras enfermedades oclusivas arteriales. La inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la arteriosclerosis y está relacionada con la HHcy en numerosas

enfermedades como la isquemia, el infarto de miocardio y la osteoporosis (Gori y col., 2007).

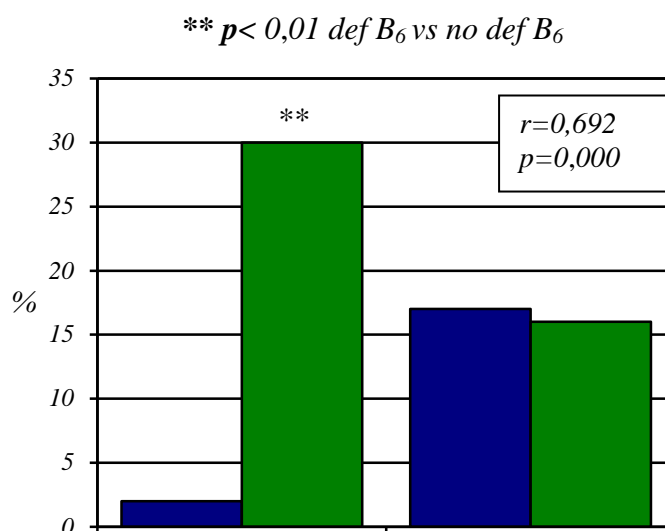
Los niveles elevados de Hcy pueden ser resultado de desórdenes que alteran la actividad enzimática en las rutas de transulfuración y remetilación. Las deficiencias nutricionales de cofactores esenciales o sustratos enzimáticos como el folato, la cobalamina y la piridoxina, pueden bloquear las rutas de la Hcy (Gori y col., 2007).

En un estudio piloto previo realizado por nuestro equipo (Abilés y col. 2006) realizado en 60 pacientes críticos, encontramos un 55% de HHcy, aunque no observamos asociación entre los valores de Hcy y los de ácido fólico y cianocobalaminas, directamente relacionados con su ruta metabólica. Esto es posiblemente debido a que los niveles de las vitaminas se han analizado en plasma, donde los resultados de deficiencia nutricional no se ven realmente reflejados hasta que los depósitos intraeritocitarios no se ven comprometidos.

La correlación es significativa entre los niveles plasmáticos de homocisteína del paciente el día de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos ($r=0,732$, $p=0,000$) y la concentración de vitamina B₆ en eritrocitos al inicio (día 0) y al final (día 7) ($r=0,576$, $p=0,00$).

Como observamos en la gráfica 16, al final del estudio existe una diferencia significativa ($p<0.01$) entre los individuos HHcy deficientes en PLP y los HHcy no deficientes en PLP

Gráfica 17. Porcentaje de **pacientes críticos** con y sin HHcy deficientes y no deficientes en PLP al final del estudio.



Igualmente, es de destacar que se observa un incremento significativo en el porcentaje de individuos que presentan HHcy al inicio frente a los que la presentan al final de la estancia en UCI (78,9 %). Este empeoramiento está directamente relacionado, como hemos descrito previamente, al incremento del número de individuos deficientes en vitaminas B en general, y especialmente B6, presentándose una correlación significativa con los valores de PLP eritrocitario al final del estudio. Cheng y col. (2002), no observan asociación entre los niveles plasmáticos altos de Hcy y los niveles plasmáticos bajos de PLP, aunque encuentran una relación directa entre ambas variables, ya que la vitamina B₆ juega un papel en la reacción de transulfuración del metabolismo de la Hcy, pudiendo estar asociada indirectamente a la hiperhomocisteinemia a través de mecanismos inflamatorios, por ejemplo, que pueden derivar en enfermedad cardiovascular.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que existe una relación directa significativa entre los niveles deficientes de PLP eritrocitario y los niveles altos de Hcy en los pacientes críticos del estudio, a igualdad de sexo.

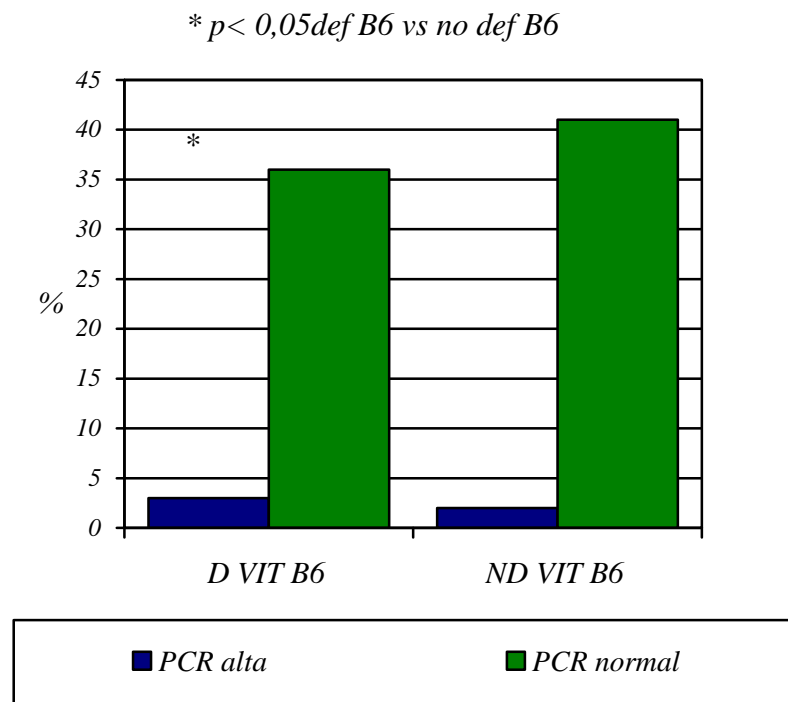
Piridoxal 5'fosfato y Proteína C-reactiva (PCR)

Teniendo en cuenta que existe una relación directa entre los procesos de inflamación y el incremento de Hcy (Cheng y col. 2008), podemos deducir que el incremento de Hcy que se produce en nuestros pacientes críticos podría estar asociado al aumento de los valores de proteína C-reactiva. Los resultados obtenidos por Cheng y col. (2008) demuestran valores plasmáticos de PLP y PCR independientemente asociados a riesgo de enfermedad cardiovascular, ejerciendo sobre él un efecto sinérgico.

Huang y col. (2005) encontraron que los niveles de PLP plasmáticos estaban asociados negativamente con los niveles de PCR en paciente crítico, sugiriendo que la utilización y el turnover de PLP plasmático pueden incrementar o redistribuir el PLP desde el plasma hacia los eritrocitos durante el SRIS. Nuestros resultados demuestran

una alta correlación (gráfica 19), dado que los niveles determinados en nuestro estudio se analizan en eritrocito.

Gráfica 18. Porcentaje de pacientes críticos deficientes y no deficientes en piridoxina con niveles mayores o no a los de referencia de PCR al final del estudio.



No se han encontrado asociaciones entre los niveles de PCR y la deficiencia de piridoxina, con la gravedad de los pacientes valorada a partir del sistema SOFA o del APACHE.

Marcador de poder antioxidante PAO

Trabajos previos realizados por nuestro equipo (Abilés y col., 2006) demuestran que existe una asociación entre los niveles de aporte de antioxidantes bajos y niveles altos de Hcy, de manera independiente a la gravedad del paciente.

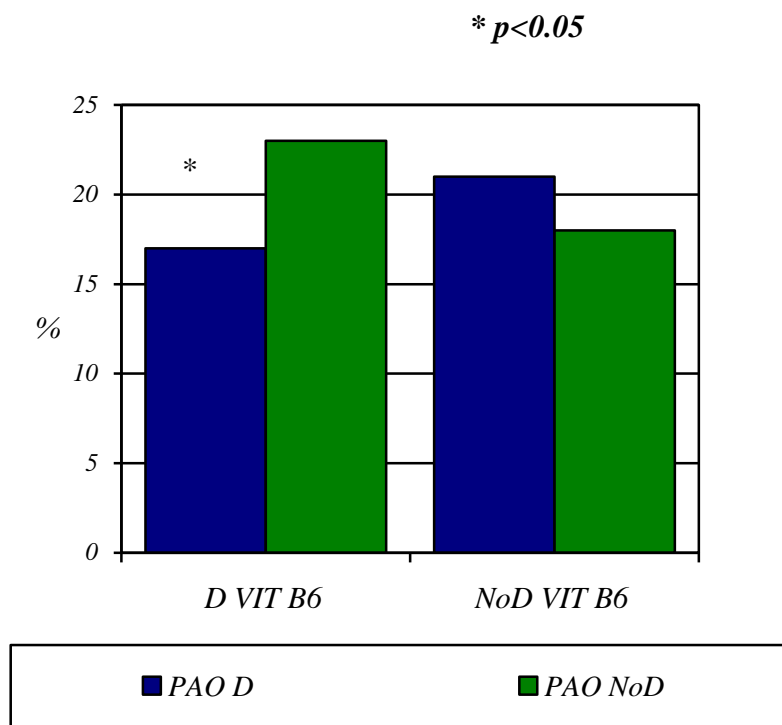
Shen y col. (2010) investigaron en adulto sano la asociación del estatus de la vitamina B₆ (mediante la medida de PLP en plasma), con marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y de estrés oxidativo (en este estudio se utilizó el marcador de daño oxidativo del ADN, el 8 hidroxideoxiguanosina (8 OHdG)). Se observó que al aumentar la concentración de PLP en plasma, las concentraciones de la PCR y el 8 OHdG (medido en orina) disminuyen. Se llegó a la conclusión de que bajas concentraciones de vitamina B₆ en plasma están asociadas con la inflamación y el aumento del estrés oxidativo.

En nuestro estudio, el poder antioxidante total descendió durante la estancia en UCI del paciente un 35 %. Se observa una disminución de la actividad antioxidante en general como respuesta biológica al ataque oxidativo que sufre el paciente crítico.

El sistema de defensa antioxidante del organismo está formado por diferentes sustancias como el ascorbato, proteínas totales, ácido úrico, el α -tocoferol, la bilirrubina, que actúan como mecanismos defensores contra el daño oxidativo en los líquidos corporales. Así, la determinación del poder antioxidante total en plasma también aporta información sobre los efectos sumados de todas las moléculas antioxidantes endógenas.

En nuestros resultados, como se observa en la gráfica 20, existen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los porcentajes de individuos deficientes en PLP críticos, presentando menores niveles de PAO los deficientes en piridoxina frente a los que no lo son.

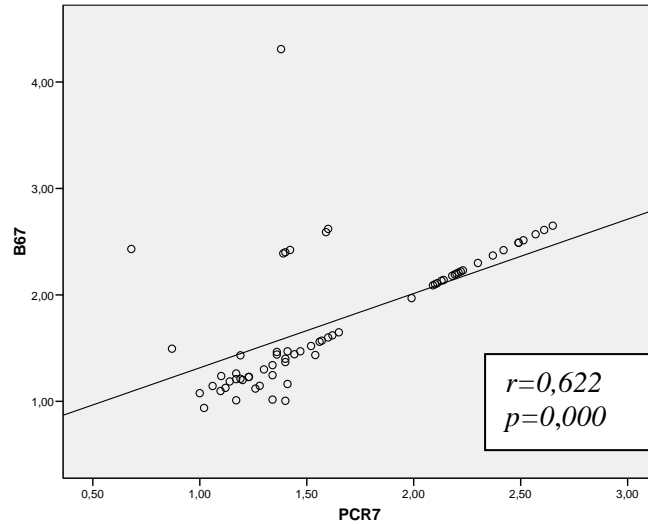
Gráfica 20. Porcentaje de pacientes críticos deficientes y no deficientes en piridoxina con niveles menores o no a los de referencia de PAO al final del



Análisis bivalente

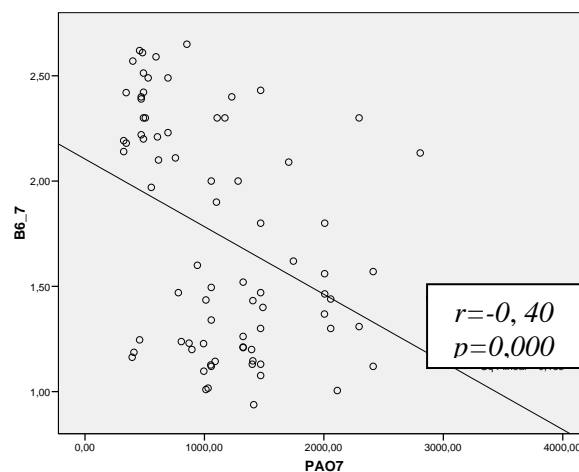
En nuestros resultados, se encuentra que existe correlación significativa positiva entre altos niveles del marcador de inflamación sistémica (PCR) y los valores eritrocitarios deficientes de la vitamina B₆ en el día 7 (final de nuestro estudio).

Gráfica 19. Correlación bivalente de Pearson entre los niveles eritrocitarios de PLP y PCR.



Por otro lado, en nuestros resultados existe una correlación negativa significativa entre la concentración de vitamina B₆ en eritrocitos (día 7) y los niveles del marcador de poder antioxidante PAO.

Gráfica 21. Correlación bivalente de Pearson entre los niveles eritrocitarios de PLP y PAO



Análisis de regresión logística multivariante

En el análisis de regresión logística, el modelo multivariante elegido presenta la variable “deficiencia de vitamina B6 en eritrocito” como dependiente. Se introducen las 7 variables: nivel sanguíneo de vitaminas B1, de B2, de fólico, de B12, de PAO, de Hcy y PCR, todas al final del estudio, como independientes. En un principio, es la variable PAO la única que mantiene la significación estadística ($p = 0,009$).

Posteriormente, se han ido descartando una a una aquellas variables que no presentan significación. Es al llegar al modelo formado por PAO, Hcy y fólico cuando la significación también aparece en el parámetro Hcy. Por tanto, los parámetros que mantienen la significación estadística en la diferencia entre pacientes con deficiencia de B6 y los que no la tienen, es la Hcy a los 7 días de estancia (Hcy7, $p = 0,02$) y el poder antioxidante total (PAO) al final del estudio (PAO7, $p = 0,01$).

De este modo se consigue un modelo plausible a la vez que parsimonioso.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

6.- Conclusiones del estudio

Respecto a la ingesta

1. *El aporte de energía y macronutrientes en la población crítica es significativamente menor que en el grupo control y en ningún caso alcanza los 2/3 de las recomendaciones para estas situaciones extremas.*
2. *El porcentaje de pacientes que no alcanzan los 2/3 de las RDA de tiamina, riboflavina y piridoxina es superior en el grupo de pacientes críticos que en los controles.*
3. *Contrariamente, en el caso del ácido fólico y la cianocobalamina, los resultados en paciente crítico muestran aportes por encima de los 2/3 de las necesidades, significativamente superiores respecto al grupo control.*

Respecto a los valores bioquímicos

1. *Los valores medios eritrocitarios de tiamina, riboflavina y piridoxina son significativamente inferiores en los pacientes críticos respecto al grupo control llegando a alcanzarse niveles de alto riesgo de deficiencia de B₆ en casi el 50% de la muestra crítica estudiada.*
2. *Es de destacar que los valores de tiamina, riboflavina y piridoxina en sangre empeoran de manera significativa durante la estancia en UCI en el grupo de pacientes críticos.*
3. *En el análisis bivariante realizado en los datos obtenidos, se encontraron correlaciones positivas significativas entre la ingesta y el nivel eritrocitario de la vitamina B₆ al final de la estancia en UCI, así como entre los niveles de ésta con los del resto de vitaminas B estudiadas. Todo ello demuestra la interrelación entre las vitaminas, dado que comparten rutas metabólicas comunes, y confirma*

la dependencia de un aporte y un nivel determinado en sangre de todas, para establecer un equilibrio metabólico entre ellas.

Respecto a otros parámetros

- 1. Nuestros resultados muestran, al inicio del estudio, una prevalencia de hiperhomocisteinemia, significativamente mayor en el grupo de pacientes críticos que en el control, que empeora durante la estancia en UCI, y que se correlaciona significativamente con los valores de piridoxal 5'fosfato eritrocitario al final del estudio.*
- 2. Hemos constatado una correlación positiva entre las cifras de proteína C-reactiva y los valores eritrocitarios deficientes de vitamina B₆, lo cual demuestra el papel pro-inflamatorio que se genera en una situación de deficiencia de vitamina B₆, posiblemente mediado por la situación de hiperhomocisteinemia del paciente crítico al final del estudio.*
- 3. Al analizar los resultados del Poder Antioxidante Total en los pacientes críticos, se observa una asociación significativa con los niveles eritrocitarios de piridoxina al final del estudio, independiente del resto de vitaminas y de los niveles de homocisteína y proteína C- reactiva, lo que demuestra el potente carácter antioxidante de la piridoxina y el potencial daño oxidativo que puede derivar del estatus deficiente en vitamina B₆ en el paciente crítico.*

Conclusión final

Nuestros resultados parecen indicar que el paciente crítico con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica presenta un alto riesgo de deficiencia en vitaminas del grupo B, fundamentalmente en cuanto a tiamina, riboflavina y piridoxina, desde el inicio de su estancia en UCI. Esta situación es susceptible de empeorar si no se corrige y puede alterar diferentes sistemas clave como el inflamatorio, el antioxidante y el cardiovascular.

Por tanto, es importante monitorizar los niveles plasmáticos de antioxidantes y homocisteína, como variables predictoras, así como los de vitaminas B, para poder prevenir las alteraciones causadas por una deficiencia subclínica de las mismas.

Finalmente, sería aconsejable un ajuste de las recomendaciones existentes para el enfermo crítico, estableciendo las cantidades precisas de vitaminas del grupo B, y especialmente de vitamina B₆, dada su implicación en mecanismos básicos en el equilibrio orgánico, aproximando dichos niveles a los requerimientos reales para la situación tan especial que representa el paciente crítico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.- Referencias bibliográficas

- Abilés J, Pérez de la Cruz A, Castaño J, Rodríguez-Elvira M, Aguayo E, Planells E y col. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10 (5):1-9.
- Abilés J, Perez AR, Moratalla G, Castaño J, Rodríguez-Elvira M, Planells E. High prevalence of hyperhomocysteinemia in critically ill patients: Vascular damage and adequate vitamin intake. *The European Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2008; 3: e240-e245.
- Alexander JH, Emery RW Jr, Carrier M, Ellis SJ, Mehta RH, Hasselblad V y col. Efficacy and Safety of Pyridoxal 5'-phosphate (MC-1) in High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *MEND-CABG II Investigators. JAMA* 2008; 299(15):1777-1787.
- Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans. *Gastroenterology* 2006; 130:S106-S116.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine: Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 (6): 864-74.
- Anaya- Ayala JE, Porres Aguilar M, Mora Loya CA, Porres Muñoz M. Pancreatitis aguda grave: implicaciones en su pronóstico y manejo. *Rev Gastroenterol* 2008; 73 (1): 40-46.
- Arias J, Aller MA, Arias JI, Lorente L. *Fisiopatología quirúrgica: Traumatismos, Infecciones, Tumores*. Madrid: Editorial Tebar; 1999.
- Arias Núñez M. *La desnutrición en el paciente hospitalizado. Principios básicos de aplicación de la nutrición artificial*. Guías Clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2006.
- A.S.P.E.N. Board of Directors and the clinical Guidelines Taskforce. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (Supl.): 95SA-96SA.
- A.S.P.E.N: Board of Directors: *Clinical Pathways and Algorithms for Delivery of Parenteral and Enteral Nutrition Support in Adults*. A.S.P.E.N., Silver Spring; 1998.
- ASPEN Board of Directors and Standars Committee. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Definition of terms, style, and conventions used in ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-285.
- Astiasarán Anchia I, Lasheras Aldaz B, Ariño Plana AH, Martínez Hernández JA. *Alimentos y Nutrición en la práctica sanitaria*. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2003.

- Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, Karakilcik AK. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on arterial blood pressure in patients with essential hypertension. *Arzneimittel-forschung* 1995; 45: 1271-1273.
- Ball GFM. *Bioavailability and Analysis of vitamins in foods*. Chapman and Hall. Londres. *European Journal of Clinical Nutrition*; 1999.
- Barroso Delinque N, Caunedo Álvarez A, Herrerías Gutiérrez JM. *Nutrición Enteral y Parenteral*. En: “De los signos y síntomas al diagnóstico y tratamiento de la patología digestiva”. Sociedad Española de Patología Digestiva.[20 Mayo 2005] disponible en: www.sepd.es/noticias/not27.htm
- Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition* 2005; 24: 172-183.
- Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revely JP, Pinget C, Baines M y col. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Critical Care* 2008; 12:R101.
- Bilski P, Li MY, Ehrenshaft M, Daub ME, Chignell CF. Vitamin B6 (pyridoxine) and its derivatives are efficient singlet oxygen quenchers and potential fungal antioxidants. *Photochem. Photobiol* 2000, 71: 129-134.
- Biselli PM, Sanches de Alvarenga MP, Abbud-Filho M, Ferreira-Baptista MA, Galbiatti AL, Goto MT y col. Effect of folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake and MTHFR C677T polymorphism on homocysteine concentrations of renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007 Dec; 39(10):3163-5.
- Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24 (1): 163-172.
- Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* 1992; 268 (24):3452-3455.
- Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 74: 534-542.
- Buchman AL, Howard LJ, Guenter P, Nishikawa RA, Compher CW, Tappenden KA. *Micronutrients in Parenteral Nutrition: Too Little or Too Much? The Past, Present, and Recommendations for the Future*. *Gastroenterology* 2009; 137:S1–S6.
- Cabrerizo García L. *Estados hipermetabólicos*. Monografías de la Real Academia de Farmacia. *Bioquímica y fisiopatología de la nutrición*, 2009.

- Canham JE, Baker EM, Harding RS, Sauberlich HE, Plough IC. Dietary Protein-its relationship to vitamin B₆ requirements and function. *Ann Ny Acad Sci* 1969; 166:16-29.
- Carbajal A, Moreiras O, Ortega R, Varela G. Nutrición y Salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España. 3. Estado nutricional: antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Rev Esp Geriatr y Gerontol* 1993; 28: 230-42.
- Ceriani R, Mazzone M, Bortone F, Gandini S, Solinas C, Susini G y col. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to Cardiac Surgical Patients. *Chest* 2003; 123; 1229-1239.
- Chazot C, Kopple JD. Vitamin Metabolism and Requirements in Renal Disease and Renal Failure. En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2004; 315-356.
- Cheng CH, Chang SJ, Lee BJ, Lin KL, Huang YC. Vitamin B6 supplementation increases immune responses in critically ill patients. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:1207-13.
- Cheng CH, Lin PT, Liaw YP, Ho CC, Tsai TP, Chou MC y col. Plasma pyridoxal 5'-phosphate and high-sensitivity C-reactive protein are independently associated with an increased risk of coronary artery disease, *Nutrition* 2008; 24: 239-244.
- Chiang EP y col., Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B₆. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1254-R1411.
- Clarke R, Collins R, Lewington S, Donald A, Alftan G, Tuomilehto J. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
- Cui R, Iso H, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A. Dietary folate and vitamin B6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2010 Jun; 41(6):1285-9.
- Dakshinamurti K, Dakshinamurti S. Blood pressure regulation and Micronutrient. *Nutrition Research Reviews* 2001; 14: 3-43.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP y col. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.
- Dickerson RN. Specialized nutrition support in the hospitalized obese patient. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 245-254.
- Dierkes J, Weikert C, Klipstein-Grobusch K, Westphal S, Luley C, Möhlig M y col. Plasma pyridoxal-5'-phosphate and future risk of myocardial infarction in the

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam cohort. Am J Clin Nutr 2007; 86: 214–20.

- Djurhuus R, Svardal AM, Ueland PM. Differential effects on growth, homocysteine, and related compounds of two inhibitors of S-adenosyl homocysteine catabolism, 3-deazaadenosine, and 3-deazaaristeromycin, in C3H/10T1/2 cells. *Cancer Res* 1989; 49:324-330.
- Domínguez L, Enríquez P, Álvarez P, de Frutos M, Sagredo V, López-Messa J y col. Evaluación de la reproducibilidad de la recogida de datos para el APACHE II, APACHE III adaptado para España y SAPS II en 9 Unidades de Cuidados Intensivos en España. *Med. Intensiva (Madrid)* 2008 Ene; 32(1).
- Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S, Midttun Ø, Meyer K, Fredriksen Å y col. Vitamins B2 and B6 and Genetic Polymorphisms Related to One-Carbon Metabolism as Risk Factors for Gastric Adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Jan; 19(1):28-38.
- Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Fröschen S, Hennerici M. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353:1586-1587.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL y col. Harrison. *Principios de Medicina Interna. Vol.2 17^a ed. México: McGraw Hill; 2008.*
- Fennema OR. *Food chemistry. Vol. 76: Food science and technology; 1996.*
- Ferrandiz C. *Dermatología Clínica. 2^a ed. Madrid: Editor Elsevier España; 2001.*
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA scores to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754–1758.
- Fishman SM, Christian P, West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr* 2000; 3:125-150.
- Food and Nutrition Board–Institute of Medicine. *Dietary reference intakes. Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.*
- Franco-Obregon A, Ureña J, López-Barneo J. Oxygen-sensitive calcium channels in vascular smooth muscle and their possible role in hypoxic arterial relaxation. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:4715-4719.
- Franken DG, Blom HJ, Boers GHJ, Tangerman A, Thomas CMG, Trijbels FJM. Thiamine (vitamin B₁) supplementation does not reduce fasting blood homocysteine concentration in most homozygotes for homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:101-104.

- Friso S, Choi SW, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ. A common mutation in the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99:5606-5611.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG y col. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-113.
- Galván-Portillo MV, Cantoral A, Oñate-Ocaña LF, Chen J, Herrera-Goepfert R, Torres-Sánchez L y col. Gastric cancer in relation to the intake of nutrients involved in one-carbon metabolism among MTHFR 677 TT carriers. *Eur J Nutr* 2009 Aug, 48(5):269-76.
- García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2009; 24 (2): 152-155.
- García De Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Medicina intensiva* 2000; 24 (8):353-360.
- González A, Restrepo B. Soporte nutricional y metabólico en el paciente críticamente enfermo. En Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, González M, Restrepo G, Sanín A, eds. 3^a ed. *Paciente en estado crítico*. Medellín: Corporación de investigaciones biológicas; 2003.p. 56-73.
- González Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo MJ y col. Vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007 Jan; 77(1):22.
- Gori AM, Sofi F, Marcucci R, Giusti B, Gensini GF, Abbate R. Association between homocysteine, vitamin B6 concentrations and inflammation. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(12):1728–1736.
- Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 354-358.
- Gottschlich MM, DeLegge MH, Mattox T y col. Andrews MR, Geppert CMA. Ethics. In: Gottschlich MM, DeLegge MH, Mattox T y col, eds. *The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: a case-based approach—the adult patient*. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2007:740–60.
- Gray A, McMillan DC, Wilson C, Williamson C, O'Reilly DS, Talwar D. The relationship between plasma and red cell concentrations of vitamins thiamine diphosphate, flavin adenine dinucleotide and pyridoxal 5'-phosphate following elective knee arthroplasty. *Clin Nutr* 2004; 23: 1080–3.

- Gregory JF. *Nutritional properties and significance of vitamins glucosides. Annual review of nutrition* 1998; 18: 277-296.
- Gregory JF, Sartain DB. *Improved chromatographic determination of free and glycosylated forms of vitamin B6 in foods. J. Agric. Food Chem* 1991; 39: 899–905.
- Haller J, Lowik MR, Ferry M, Ferro-Luzzi A. *Nutritional status: blood vitamins A, E, B₆, B₁₂, folic acid and carotene. Euronut SENECA investigators. Eur J Clin Nutr* 1991; 45 (Supl 3): 63-82.
- Hansen C, Shultz T, Kwak H, Memon H, Leklem J. *Assessment of vitamin B-6 status in young women consuming a controlled diet containing four levels of vitamin B-6 provides an estimated average requirement and recommended dietary allowance. J Nutr* 2001; 131:1777–86.
- Hansen CM, Leklem JE, Miller LT. *Changes in vitamin B₆ status indicators of women fed a constant protein diet with varying levels of vitamin B₆. Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1379-87
- Hellmann H, Mooney S. *Vitamin B6: A Molecule for Human Health? Molecules* 2010; 15: 442-459.
- Hernández Rodríguez M, Gallego A. *Tratado de nutrición. Madrid: Ed. Díaz de Santos. Science; 1999.*
- Herrmann W, Knapp JP. *Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for degenerative diseases. Clin Lab* 2002; 48: 471-481.
- Heyland D, Rupinder D. *Oxidative stress in the critically ill: a preliminary look at the REDOX® study. Critical Care Rounds* 2006; 7 (1): 1-6.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. British Medical Journal* 1998; 316, 894–898.
- Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. *Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. J Neurosci Res* 2002; 70:694-702.
- Hoyumpa AM, Nichols SC, Wilson FA, Scelker S. *Effect of ethanol on intestinal (NA⁺- K⁺) ATPase and intestinal thiamine transport in rats. J Lab Clin Med* 1977; 101: 1086-1095.
- Huang YC, Chang HH, Huang SC, Cheng CH, Lee BJ, Cheng SY y col. *Plasma pyridoxal 5'-phosphate is a significant indicator of immune responses in the mechanically ventilated critically ill. Nutrition* 2005; 21:779–85.

- Huang YC, Lan PH, Cheng CH, Lee BJ, Kan MN. Vitamin B6 intakes and status of mechanically ventilated critically ill patients in Taiwan. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:387–92.
- Hustand S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjørke-Monsen AL, Schneede J. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46:1065–1071.
- Ink SL, Henderson LVM. Effect of binding to haemoglobin and albumin on pyridoxal transport and metabolism. *J Biol Chem* 1984; 259:5833–7.
- Institute of Medicine. *Dietary reference intakes*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline*. Washington: National Academy Press; 1998.
- Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:613–21.
- Jacques PF, Kalmbach R, Bagley PJ, Russo GT, Rogers G, Wilson PW y col. The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham offspring cohorts is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr* 2002; 132:283–288.
- Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Eng J Med* 1999; 340: 1449–1454.
- Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM. For the Veterans Affairs Site Investigators Effect of Homocysteine Lowering on Mortality and Vascular Disease in Advanced Chronic Kidney Disease and End-stage Renal Disease *JAMA* 2007; 298:1163–1170.
- Johansson M, Relton C, Ueland PM, Vollset SE, Midttun Ø, Nygård O y col. Serum B Vitamin Levels and Risk of Lung Cancer. *JAMA* 2010; 303(23):2377–2385.
- Kabir H, Leklem JE, Miller LT. Measurement of glycosylated vitamin B6 in foods. *J. Food Sci* 1983; 48: 1422–1425.
- Kanellis P, Gagliardi M, Banath JP, Szilard RK, Nakada S, Galicia S y col. A Screen for Suppressors of Gross Chromosomal Rearrangements Identifies a Conserved Role for PLP in Preventing DNA Lesions. *PLoS Genet* 2007 Aug; 3(8): e134.

- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. *MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. JAMA* 2002; 288: 2023–2031.
- Knaus WA, Raper EA, Vaguer DP, Zimmerman JE. *APACHE II: A Severity of disease classification system. Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG y col. *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest* 1991; 100:1619-36.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc. *ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr* 2003; 22: 321-336.
- Kopelman MD. *The Korsakoff syndrome. Br J Psychiatry* 1995; 166: 154-73.
- Korolkovas A, Burckhalter JH. *Compendio esencial de química farmacéutica. Editorial Reverté S.A., 1983; 37:729-739.*
- Kretsch MJ, Sauberlich HE, Skala JH, Johnson HL. *Vitamin B₆ requirements and status assessment: young women fed a depletion diet followed by a plant or animal protein diet with graded amounts of vitamin B₆. Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1091-1101.
- Krishnan S, Vassyl AL. *Micronutrient Supplementation in Adult Nutrition Therapy: Practical Considerations JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33; 548-562.
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix La Roy y col. *Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. J Neurosci* 2000; 20:6920-6926.
- Laine-Cessac P, Cailleux A, Allain P. *Mechanisms of the inhibition of human erythrocyte pyridoxal kinase by drugs. Biochem. Pharmacol.* 1997; 54: 863-870.
- Leklem JE. *Vitamin B₆: a status report. J Nutr* 1990; 120:1503–7.
- Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. *Meta-analysis of MTHFR 677CT polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate. Br Med J* 2005; 331:1053-1056.
- Lorraine SY, Laurel RK, Sandra LS. *Proteínas. En: Michele M Gottschlich, ed. The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum. A Case Based Approach-The Adult Patient. Estados Unidos. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2009. p. 97-114.*

- Lui A, Lumeng L, Aronoff GR, Li TK. Relationship between body store of vitamin B₆ and plasma pyridoxal-P clearance: metabolic balance studies in humans. *J Lab Clin Med* 1985; 106:491-497.
- Lumeng L: The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effect of ethanol on pyridoxal 5' phosphate metabolism. *J Clin Invest* 1978; 62:286-293.
- Marino, PL. Enteral Nutrition. In: *The ICU Book*, 2^a ed. Marino PL, ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998.
- Martín P, Canalejo E. Valoración nutricional. Requerimientos calóricos y de nutrientes. *Rev Clin Esp* 1994; 194:739-745.
- Martínez Monzó J, García Segovia P. *Nutrición humana*, Ed. Univ. polítéc. Valencia; 2006.
- Martínez García P. Valoración del estado de nutrición en el paciente crítico. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real, Cádiz. En: 22st Congreso Nacional SENPE 1st Sess. (30 Mayo-1 Junio, 2007) Sevilla, España.
- Massé PG, van den Berg H, Duguay C, Beaulieu G, Simard JM. Early effect of a low dose (30 micrograms) ethinyl estradiol-containing Triphasil on vitamin B₆ status. A follow-up study on six menstrual cycles. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66: 46-54.
- Mataix J. *Nutrición y Alimentación Humana*. Vol. 2: Situaciones fisiológicas y patológicas. Ed. Ergón S. A, 2002.
- Mataix J, Aranda P, Sanchez C, Montellano MA, Planells E, Llopis J. Assessment of thiamine (vitamin B₁) and riboflavin (vitamin B₂) status in an adult Mediterranean population *British Journal of Nutrition* 2003; 90: 661-666.
- Mataix J, Garcia Diz. Programa NUTRIBER® 2006.
- Matarese LE, Dvorchik I, Costa G, Bond GJ, Koritsky DA, Ferraris RP y col. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency after intestinal and multivisceral transplantation. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1-6.
- Mattson MP, Thomas B. Shea Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *TRENDS in Neurosciences* March 2003; 26(3).
- Matxain JM, Padro D, Ristila M, Strid A, Eriksson LA. Evidence of High •OH Radical Quenching Efficiency by Vitamin B₆ 2009; 113: 9629-9632.
- Mayes PA: Structure and function of the water-soluble vitamins. In: R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayers, V.W. Rodwell (eds): *Harper's Biochemistry*. Appleton and Lange, Stanford, Connecticut 1996 .p. 599-613.

- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B y col. A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2009; 33; 277.
- McCormick DB, Snell EE. Pyridoxal phosphokinases. II. Effects of inhibitors. *J Biol Chem* 1961; 236:2085-8.
- McKinley MC, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Pentieva K, Ward M y col. Low dose vitamin B-6 effectively lowers fasting plasma homocysteine levels in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:759-764.
- McNulty H, Dowey Le Roy C, Strain JJ, Dunne A, Ward M, Molloy AM y col. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677CT polymorphism. *Circulation* 2006; 113:74-80.
- McNulty H, McKinley MC, Wilson B, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG y col. Impaired functioning of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase is dependent on riboflavin status: implications for riboflavin requirements. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:436-441.
- McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Symposium on 'Diet and CVD' Homocysteine, B-vitamins and CVD Proceedings of the Nutrition Society 2008; 67: 232-237.
- McNulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *British Journal of Nutrition* 2008; 99 (Supl. 3): S48-S54.
- Meister A, Anderson ME, Hwang O. Intracellular cysteine and glutathione delivery systems. *J Am Col Nut* 1986; 5:137-151.
- Melo V, Cuamatzi O. *Bioquímica de los procesos metabólicos*. Barcelona: Editorial Reverte; 2004.
- Merrill AH, Henderson JM, Wang E y col. Metabolism of vitamin B₆ by human liver. *J Nutr* 1984; 114: 1664-1674.
- Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B₆, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58:1471-1475.
- Miller NJ, Rice EC, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. *Clinical Science* 1993; 84:407-412.

- Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D y col. Thermolabile variant of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349:1591-93.
- Montejo- González JC, Culebras-Fernández JM, García de Lorenzo y Mateos A. Recomendaciones para la valoración nutricional del paciente crítico. *Rev.Med.Chile* 2006; 1049-1056.
- Montori VM, Bistrian BR, McMatron MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 285:2167-2169.
- Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B₆: A long known Compound of Surprising Complexity *Molecules* 2009, 14: 329-351.
- Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos*. Ediciones piramide S.A, 13^aed. Madrid; 2009.
- Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Suzuki H. Vitamin B₆ Deficiency in elderly patients on chronic peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 308-312.
- Morris MS, Picciano M.F Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1446–1454.
- Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry* 2000; 39:13005-13011.
- Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Methionine transamination (Disorders of transsulfuration). En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7^a ed., edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, Mc Graw-Hill, Inc., 1995: 1279-1327.
- Mullen JL. Indirect calorimetry: technical aspects. *J Am Diet Assoc* 1997; 10 (Suppl. 2):S154-S160.
- Nakano H, McMahon LG, Gregory JF3rd. Pyridoxine 5'β D-glucoside exhibits incomplete bioavailability as a source of vitamin B₆ and partially inhibits the utilization of co-ingested pyridoxine in humans. *J Nutr* 1997; 127: 1508-1513.
- National Research Council (U.S.).Committee on Dietary Allowances. *Human requirements: proceedings of a workshop: Letterman Army Institute of research, Presidio of San Francisco, California June 11-12, 1976.*
- NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360 (13): 1283-1297.

- *Nutrition Support Core Curriculum: A Case Based-Approach-The Adult Patient*, 2009
- Ofori Nkansah N, Weissenfels I, Pribilla W. Vitamin B₆ deficiency anaemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1975; 105: 1319-1324.
- Oka T. Modulation of gene expression by vitamin B₆. *Nutr Res Rev.* 2001 Dec; 14(2):257-66.
- O' Roca, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ y col. Estudio de cohortes sobre incidencia de SDRA en pacientes ingresados en UCI y factores pronósticos de mortalidad. *Med Intensiva (Madrid)* 2006 Ene; 30 (1).
- Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Jiménez Jiménez FJ, López Martínez J, García de Lorenzo y Mateos A, Grau Carmona T y col. Recomendaciones para la valoración nutricional y el soporte nutricional especializado de los pacientes críticos. *Nutr. Hosp.* 2005 Jun; 20(Supl.2): 1-3.
- Palencia A. La homocisteína: más allá del colesterol. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2003; 9(4):190-192.
- Pérez de la Cruz A, Abilés J, Castaño Pérez J. Estrés oxidativo y su implicación en distintas patologías. *Nutrición clínica en medicina.* 2008 Sep; 2 (2): 45-64.
- Planells E, Sanchez C, Montellano MA, Mataix J, Llopis J. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult Mediterranean population *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 777-785.
- Pogribny IP, Basnakian AG, Miller BJ, Lopatina NG, Poirier LA, James SJ. Breaks in genomic DNA and within the p53 genes are associated with hypomethylation in livers of folate/methyldeficient rats. *Cancer Res* 1995; 55:1894-1901.
- Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and Health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1352-60.
- Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG y col. Importance of both folic acid and vitamin B-12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002; 359:227-228.
- Rabinowitz JC, Snell EE. Vitamin B6 group XV. Urinary excretion of pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxine, and 4-pyridoxic acid in human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1949; 70: 235-240.
- Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1035-1039.
- Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B₁₂, vitamin B₆, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-314.

- Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P y col. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437–443.
- Rosenberg IH, Miller JW. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1237S-1243S.
- Sánchez C, Planells E, Aranda P, Pérez de la Cruz A, Asensio C, Mataix J y col. Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. *Nutr Hosp.* 2007; 22(6):661-71.
- Sánchez C, Aranda P, Planells E, Galindo P, Pérez de la Cruz A, Larrubia M y col. Influence of low-protein dietetic foods consumption on quality of life and levels of B vitamins and homocysteine in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp.* 2010 Mar-Apr; 25(2):238-44.
- Sánchez-Moreno C, Jiménez-Escrig A, Martín A. Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants. *Nutrition Research Reviews* 2009; 22: 49–67.
- Schauenstein E, Esterbauer H: In: *Submolecular biology and cancer. Excerpta Medica, CIBA Foundation Symposium* 1979; 67:225-244.
- Schaumburg H y col. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 445-448.
- Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973-979.
- Shen J, Lai CQ, Mattei J, Ordovas JM, Tucker KL. Association of vitamin B6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:337–42.
- Shelhub J, Jacques PF, Bostom AG y col. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Kreyman G y col. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. Clinical nutrition* 2009; 28(4): 387-400.
- Snell K, Natsumeda Y, Eble JN, Glover JL, Weber G. Enzymic imbalance in serine metabolism in human colon carcinoma and rat sarcoma *Br. J. Cancer* 1987; 57: 87-90.
- Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, González-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences-an overview. *Nutr Hosp.* 2007; 22:7-24.

- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D y col. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268 (7): 877-881.
- Strain JJ, Dowey L, Ward M, Pentieva K, McNulty H. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proceedings of the Nutrition Society* 2004; 63: 597–603.
- Talwar D, Quasim T, McMillan DC, Kinsella J, Williamson C, O'Reilly DS. Pyridoxal phosphate decreases in plasma but not erythrocytes during systemic inflammatory response. *Clin Chem* 2003; 49:515–8.
- Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A, Villalobos JL (grupo de trabajo de desnutrición de SENPE). Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp* 2009; 24(4):467-472.
- van den Berghe G, Wouters P, y col. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England J Med* 2001; 345: 1359-1367.
- Vasdev S, Longerich L, Ford CA. Role of aldehydes in hypertension. In: B.K. Sharma, N. Takeda, N.K. Ganguly, P.K. Singal (eds): *Adaptation Biology and Medicine (Vol. 1)* Narosa Publishing House, New Delhi, India 1997.p.326-339.
- Vasdev S, Ford CA, Longerich L, Gadag V, Wadhawan S. Role of endogenous aldehydes in spontaneously hypertensive and disulfiram-induced hypertensive rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6:130-140.
- Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V. Dietary vitamin B6 supplementation attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats'. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1999; 200: 155–162.
- Vasilaki AT, McMillan DC, Kinsella J, Duncan A, O'Reilly D St J, Talwar D. Relation between pyridoxal and pyridoxal phosphate concentrations in plasma, red cells, and white cells in patients with critical illness. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:140–6.
- Vermeersch JJ, Christmann-Franck S, Karabashyan LV. Pyridoxal 50-phosphate inactivates DNA topoisomerase IB by modifying the lysine general acid. *Nucleic Acids Research*, 2004; 32 (18).
- Vuilleumier JP, Keller HE, Rettenmaier R, Hunziker F. Clinical chemical methods for the routine assessment of the vitamins status in human populations. Part II: The water-soluble vitamins B₁, B₂ and B₆. *Int J Vit Nutr Res* 1983; 53: 359-370.
- www.medscape.com

- Wainfan E, Poirier LA. Methyl groups in carcinogenesis: effects on DNA methylation and gene expression. *Cancer Res* 1992; 52:S2071-S2077.
- Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law MR, Hennessy E, McPartlin J y col. Randomised trial of folic acid supplementation on serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001; 161:695-700.
- Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphism on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:14853-14858.

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS

8.- Índice de Tablas, Figuras y Gráficas

Tablas

Tabla 1. Metanálisis sobre el estrés oxidativo en diferentes situaciones críticas

Tabla 2. APACHE II

Tabla 3. APACHE III

Tabla 4. SOFA SCORE

Tabla 5. Evaluación analítica del estado nutricional

Tabla 6. Nivel de estrés en el paciente crítico

Tabla 7. El aporte de calorías proteicas y de calorías no proteicas en función al grado de estrés

Tabla 8. Valoración del estado nutricional

Tabla 9. Aportes de vitaminas y microelementos en nutrición parenteral y enteral

Tabla 10. Sistema de control nutricional CONUT

Tabla 11. Metanálisis sobre la nutrición artificial

Tabla 12. Metanálisis sobre el inicio de la nutrición enteral

Tabla 13. Metanálisis sobre nutrición artificial y enfermo crítico

Tabla 14. Varias técnicas sobre nutrición enteral

Tabla 15. Ejemplos de nutrición enteral

Tabla 16. Varios preparados multivitamínicos vía intravenosa disponibles en Europa

Tabla 17. Varios preparados multivitamínicos utilizados en Norte América

Tabla 18. Determinación del gasto energético basal y total

Tabla 19. Nutrición parenteral periférica

Tabla 20. VSG

Tabla 21. NRS-2002

Tabla 22. Algunos parámetros que influyen en la concentración de PLP

Tabla 23. Suplementación de clorhidrato de piridoxina en diversas situaciones médicas

Tabla 24. Situaciones que pueden alterar la concentración de piridoxina

Tabla 25. Valores de referencia de los indicadores del estatus de vitamina B₆

Tabla 26. Determinación de parámetros bioquímicos y valores de referencia

Tabla 27. Características del grupo control

Tabla 28. Porcentaje de individuos sanos con ingesta deficiente de vitaminas B

Tabla 29. Resultados de parámetros bioquímicos en el grupo control

Tabla 30. Resultados de niveles de vitaminas y homocisteína en la población control

Tabla 31. Evaluación del riesgo de deficiencia de las vitaminas B en el grupo control

Tabla 32. Valores de Hcy en el grupo control

Tabla 33. Características del paciente crítico

Tabla 34. Porcentaje de individuos críticos con aporte inadecuado de vitaminas

Tabla 35. Análisis de parámetros bioquímicos en el paciente crítico

Tabla 36. Resultados de niveles bioquímicos de vitaminas y Hcy en la población total de pacientes críticos

Tabla 37. Evaluación del riesgo de deficiencia de las vitaminas B en paciente crítico (porcentajes referidos a población total y a población deficiente)

Tabla 38. Resultados de ingesta de energía y nutrientes en sujetos sanos y en paciente crítico

Tabla 39. Recomendaciones de energía, macronutrientes y vitaminas B para paciente crítico e individuo sano

Tabla 40. Porcentaje de adecuación de ingesta en energía, macronutrientes y vitaminas del grupo B en individuos control y críticos

Tabla 41. Ingestas de Referencia para la población sana en Piridoxina

Figuras

Figura 1. Ingestas dietéticas de referencia. Fuente: Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 1998.

Figura 2. Fases del estrés oxidativo

Figura 3. Ciclo de producción de especies reactivas de oxígeno durante la enfermedad crítica, adaptación de Heyland, 2006

Figura 4. SRIS

Figura 5. Fases del SRIS

Figura 6. Evolución de órganos afectados en función de los días

Figura 7. Evolución del déficit nutricional

Figura 8. Soporte nutricional

Figura 9. Nutrition Care Process

Figura 10. La interconversión metabólica de piridoxina, piridoxal y piridoxamina y sus respectivos ésteres fosfato

Figura 11. Síntesis de la vitamina B₆

Figura 12. Mecanismo de formación de la base de Schiff

Figura 13. Metabolismo de la Hcy y formación de grupos metilo. Vitamina B₆ está implicada como coenzima PLP

Figura 14. El papel del metabolismo de la serina en la síntesis del ácido desoxirribonucleico

Figura 15. Vía del catabolismo del triptófano

Figura 16. La prueba de sobrecarga oral de triptófano

Figura 17. Ruta metabólica común de las vitaminas del grupo B y de la homocisteína

Figura 18. La vitamina B₆ y la biosíntesis de dTMP

Figura 19. Diseño del estudio en personas sanas

Figura 20. Diseño del estudio en el paciente crítico

Figura 21. Metodología empleada en la selección de los pacientes

Figura 22 Lector de placas Biotek inst

Gráficas

Gráfica 1 Porcentaje de individuos control por sexo que ingieren cantidades insuficientes de vitaminas B

Gráfica 2 Porcentaje de individuos críticos por sexo que reciben un aporte insuficiente de vitaminas B

Gráfica 3 Porcentaje de individuos del grupo control que presentan deficiencia de vitamina tiamina

Gráfica 4 Porcentaje de individuos críticos que presentan deficiencia de vitamina tiamina

Gráfica 5 Porcentaje de individuos controles que presentan deficiencia de vitamina riboflavina

Gráfica 6 Porcentaje de individuos críticos que presentan deficiencia de vitamina riboflavina

Gráfica 7 Porcentaje de individuos controles que presentan deficiencia de vitamina piridoxina

Gráfica 8 Porcentaje de individuos críticos que presentan deficiencia de vitamina piridoxina

Gráfica 9 Porcentaje de individuos controles que presentan deficiencia de ácido fólico

Gráfica 10 Porcentaje de individuos críticos que presentan deficiencia de ácido fólico

Gráfica 11 Porcentaje de individuos controles que presentan deficiencia de vitamina cianocobalamina

Gráfica 12 Porcentaje de individuos críticos que presentan deficiencia de vitamina cianocobalamina

Gráfica 13 Porcentaje de ingesta y aporte de vitamina B₆ en grupo control y en paciente crítico

Gráfica 14. Porcentaje de ingesta y aporte de vitamina B₆ en grupo control y en paciente crítico

Gráfica 15. Niveles de PLP HHcy encontrados en el grupo control

Gráfica 16. Evolución de la deficiencia de PLP y el riesgo de HHcy en el paciente crítico

Gráfica 17. Porcentaje de pacientes críticos deficientes y no deficientes en piridoxina con HHcy al final del estudio.

Gráfica 18. Porcentaje de pacientes críticos deficientes y no deficientes en piridoxina con niveles mayores o no a los de referencia de PCR al final del estudio.

Gráfica 19. Correlación bivariante de Pearson entre los niveles eritrocitarios de PLP y PCR.

Gráfica 20. Porcentaje de pacientes críticos deficientes y no deficientes en piridoxina con niveles menores o no a los de referencia de PAO al final del estudio.

Gráfica 21. Correlación bivariante de Pearson entre los niveles eritrocitarios de PLP y PAO.

