

Test de paracetamol simplificado en la valoración de la tolerancia a la nutrición enteral

F. GORDO VIDAL, A. NÚÑEZ REIZ, E. CALVO HERRANZ, R. RUIZ DE LUNA Y S. TEMPRANO VÁZQUEZ

Unidad de Cuidados Críticos (UCC). Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

Objetivo. Validar el test de paracetamol con la hipótesis de que una determinación de la concentración plasmática de paracetamol a los 30 min (P_{30}) de su administración por sonda nasogástrica (SNG) puede discriminar qué pacientes pueden tolerar un aporte de nutrición enteral completo.

Pacientes y método. Pacientes en los que se administra nutrición enteral por SNG con un residuo gástrico superior a 200 ml ($n = 6$). Se administra 1 g de paracetamol por SNG, obteniéndose valores plasmáticos a los 30, 60 y 90 min y manteniendo el aporte de nutrición para valorar el residuo gástrico en 24 h, con pausas cada 6 h. Se repite el test cuando tolera la administración de 63 ml/h durante 24 h. Se realiza una comparación de los valores P_{30} y de área bajo la curva (ABCp).

Resultados. Un P_{30} de 10 $\mu\text{g/ml}$ clasifica correctamente la tolerancia en todas las determinaciones, por lo que se elige este valor como el punto de referencia para conocer el valor predictivo en los siguientes pacientes en los que se inicia nutrición por SNG ($n = 35$). Un total de 23 tienen un $P_{30} > 10 \mu\text{g/ml}$ y en todos se aumenta la velocidad de administración hasta 63 ml/h durante las siguientes 24 h. Doce pacientes tienen un $P_{30} < 10 \mu\text{g/ml}$ y sólo uno no presenta criterios de intolerancia.

Conclusiones. Una simplificación del test de paracetamol, empleando un punto de corte de P_{30} de 10 $\mu\text{g/ml}$, puede predecir una adecuada tolerancia al soporte nutricional convencional en pacientes críticos.

PALABRAS CLAVE: paracetamol, nutrición enteral, pacientes críticos.

Correspondencia: Dr. F. Gordo Vidal.
Unidad de Cuidados Críticos, Fundación Hospital Alcorcón.
Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid. España.
Correo electrónico: fgordo@fhalcorcon.es / federicogordo@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 2-I-2003.

SIMPLIFIED PARACETAMOL ABSORPTION TEST IN EVALUATING TOLERANCE TO ENTERAL FEEDING

Objective. To validate the paracetamol absorption test using the hypothesis that determination of plasma paracetamol levels at 30 min (P_{30}) after administration through a nasogastric tube can identify which patients will be able to tolerate complete enteral feeding.

Patients and method. Patients administered enteral feeding via a nasogastric tube with a gastric residual volume higher than 200 ml ($n = 6$) were studied. Paracetamol (1 g) was administered via a nasogastric tube and plasma levels were obtained at 30, 60 and 90 min. Enteral nutrition was continued to evaluate gastric residual volume over 24 hours, with pauses every 6 hours. The test was repeated when patients tolerated administration of 63 ml/h for 24 hours. Levels at P_{30} and the area under the curve (ABCp) were compared.

Results. A P_{30} of 10 $\mu\text{g/ml}$ correctly identified tolerance in all determinations. Consequently, in subsequent patients about to undergo enteral feeding via nasogastric tube ($n = 35$) this value was chosen as the reference point to determine predictive value. Twenty-three patients had a $P_{30} > 10 \mu\text{g/ml}$ and speed of administration was increased in all patients until reaching 63 ml/h for the following 24 hours. Twelve patients had a $P_{30} < 10 \mu\text{g/ml}$ and all but one showed signs of intolerance.

Conclusions. A simplified version of the paracetamol absorption test, using a cut-off P_{30} point of 10 $\mu\text{g/ml}$, can predict adequate tolerance to conventional enteral feeding in critically-ill patients.

KEY WORDS: paracetamol, enteral feeding, critically-ill patients.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 50% de los pacientes que reciben soporte nutricional enteral presentan, durante el tiempo de dicho soporte, alguna complicación gastrointestinal¹. Aunque la mayor parte de las veces no tienen una repercusión clínica importante, la principal consecuencia de estas complicaciones es la reducción en el volumen de la dieta administrada y, como consecuencia, la reducción del aporte calórico². El incremento del residuo gástrico es una de las complicaciones frecuentes de la nutrición enteral en los pacientes críticos y uno de los motivos habituales de su interrupción, con una incidencia alrededor del 20-70%, y estaría definido por la presencia de un volumen superior a 200 ml obtenido en cada valoración del contenido gástrico mediante la conexión periódica de la sonda a una bolsa de drenaje o mediante la aspiración con jeringa.

Es precisamente la valoración periódica de este residuo gástrico el test estándar empleado para evaluar la tolerancia a la alimentación enteral. Sin embargo, el tiempo en ocasiones prolongado necesario para comprobar una inadecuada tolerancia y el hecho de que, además, este volumen residual gástrico no sea un marcador preciso del vaciado gástrico³ hacen que no resulte adecuado para evaluar la eficacia del aporte nutricional. Por este motivo se han descrito diferentes técnicas con el objetivo de evaluar el vaciado gástrico en los pacientes críticos: una de ellas es el test de absorción del paracetamol⁴.

El paracetamol es un analgésico cuya absorción tiene lugar en la región proximal del intestino delgado y, usualmente, es completa una hora después de su administración. Dado que la tasa de absorción depende del vaciado gástrico, administrando una dosis conocida de paracetamol por sonda nasogástrica y midiendo sus valores plasmáticos en tiempos conocidos, se puede construir una curva cuya área sería un indicador del vaciado gástrico. Se considera que un valor del área bajo la curva (ABC_{60}) de absorción a los 60 min, tras la administración de 1 g de paracetamol disuelto, superior a 600 mg/min/l es indicativo de un vaciado gástrico normal⁵.

Este test se ha empleado en diferentes poblaciones de pacientes críticos con objetivos de investigación⁶⁻⁹. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica habitual es compleja debido a la necesidad de obtener varias determinaciones de valores plasmáticos y de construir la curva para el cálculo del valor del área, algo que ha dificultado su utilización sistemática.

En diferentes poblaciones de pacientes se ha comprobado que la concentración plasmática máxima de paracetamol, tras su administración enteral, se alcanza antes de los 30 min^{10,11}. En una población de pacientes críticos en ventilación mecánica se ha descrito un tiempo medio hasta alcanzar la máxima concentración plasmática de paracetamol de 22,5 min en un grupo de pacientes con un ABC_{60} de 819

mg/min/l; mientras que en otro grupo con un ABC_{60} de 188 mg/min/l, la concentración máxima se alcanzó a los 60 min⁵. Es decir, los pacientes con retraso en el vaciado gástrico presentan un ABC menor y también un enlentecimiento en alcanzar el valor pico de la concentración plasmática de paracetamol.

Realizamos el presente estudio con el objetivo de simplificar el test de absorción de paracetamol, probando la hipótesis de que la concentración plasmática de paracetamol a los 30 min de la administración de una cantidad conocida de dicho fármaco por SNG (P_{30}) es capaz de predecir qué pacientes van a tolerar un adecuado aporte nutricional enteral en las siguientes 24 h. En una segunda fase, el objetivo es validar el valor (P_{30}) en una población de pacientes críticos en los que se inicia soporte nutricional enteral convencional por sonda nasogástrica.

PACIENTES Y MÉTODO

Ámbito

Unidad de cuidados críticos polivalente (12 camas). El estudio fue revisado por la comisión de investigación del centro.

Población

Fase I

Pacientes ingresados de forma consecutiva por cualquier patología, en los que se inició nutrición enteral por sonda nasogástrica, según el protocolo habitual de la unidad, y que presentaron un episodio de intolerancia a dicha nutrición ($n = 6$). En ese momento se realizó un test de absorción de paracetamol. En estos mismos pacientes, además, se repitió el test cuando llevaban un período de, al menos, 24 h de adecuada tolerancia a la dieta enteral a una velocidad no inferior a 63 ml/h.

Fase II

Pacientes ingresados de forma consecutiva por cualquier patología en los que se inició nutrición enteral por sonda nasogástrica, según el protocolo habitual de la unidad ($n = 35$). En esta cohorte únicamente se realizó la determinación del valor plasmático de paracetamol a los 30 min de su administración, previo al inicio del aporte enteral y sin que se conocieran los resultados de la determinación hasta pasadas las primeras 24 h.

Se excluyó a los pacientes menores de 18 años, los diagnosticados de hepatopatía crónica, los que habían recibido paracetamol por cualquier vía de administración en las 24 h previas, y los que presentaban una situación de inestabilidad hemodinámica grave.

Modo de realización del test

Los pacientes fueron colocados en posición de decúbito supino, con el cabecero elevado a 30°. Se

confirmó la colocación correcta de la sonda nasogástrica mediante la inyección de aire por la sonda y la auscultación del estómago; además, cada 24 h se confirmó la correcta posición de la SNG mediante radiografía de tórax y manipulación de imagen con tecnología digital. Se administró 1 g de paracetamol disuelto en 100 ml de H₂O por la sonda y, posteriormente, otros 10 ml de H₂O, manteniendo la sonda pinzada durante los 90 min siguientes a su administración¹². Se obtuvieron valores plasmáticos de paracetamol a los 30, 60 y 90 min de su administración. La determinación de paracetamol se realizó por un método de inmunoanálisis de polarización de fluorescencia de la casa Abbott, para su sistema automatizado AxSYM. El sistema admite muestras de suero y plasma. El rango analítico va de 0 a 200 µg/ml; la sensibilidad es de 1 µg/ml. Posteriormente, se calculó el área bajo la curva de absorción de paracetamol mediante el método geométrico.

Protocolo de nutrición

La nutrición enteral se administró en infusión continua mediante una bomba peristáltica, inicialmente a 21 ml/h, y se aumentó de forma progresiva hasta alcanzar el aporte calórico pautado (velocidad de infusión entre 63 y 84 ml/h dependiendo del tipo de dieta empleado y de las características del paciente). En las siguientes 24 h se comprobó el residuo gástrico cada 6 h mediante la aspiración del contenido gástrico y la posterior colocación a caída libre durante 30 min. Se consideró intolerancia a la presencia, en alguna de las comprobaciones, de un residuo gástrico superior a 200 ml¹³.

Método estadístico

Se empleó el paquete estadístico Sigma-Stat®, así como un programa diseñado específicamente para calcular el área bajo la curva en unos tiempos determinados mediante método geométrico.

La comparación de medias se realizó mediante la prueba de la t de Student para datos apareados y, tras comprobar la distribución normal de la muestra, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

El cálculo del tamaño muestral se hizo con el objetivo de encontrar una diferencia significativa en el valor P₃₀ para la fase I del estudio mediante la realización de un test de la t de Student para datos apareados, basándonos en los resultados de estudios publicados previamente² (n = 5 pacientes para demostrar una diferencia entre medias del valor P₃₀ de 5 µg/ml con un valor de alfa de 0,05). Después de comprobar una diferencia significativa en este valor, se estableció un punto de corte (P₃₀) que clasificaba correctamente la totalidad de las determinaciones, según la tolerancia de la nutrición enteral.

En la fase II, la validación del test diagnóstico en la cohorte de pacientes se hizo mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y cociente de probabilidad.

Los datos se expresan como media y desviación estándar de la media.

RESULTADOS

Fase I

Se realizó el test de forma repetida tras un episodio de intolerancia a la dieta enteral y tras tolerarla

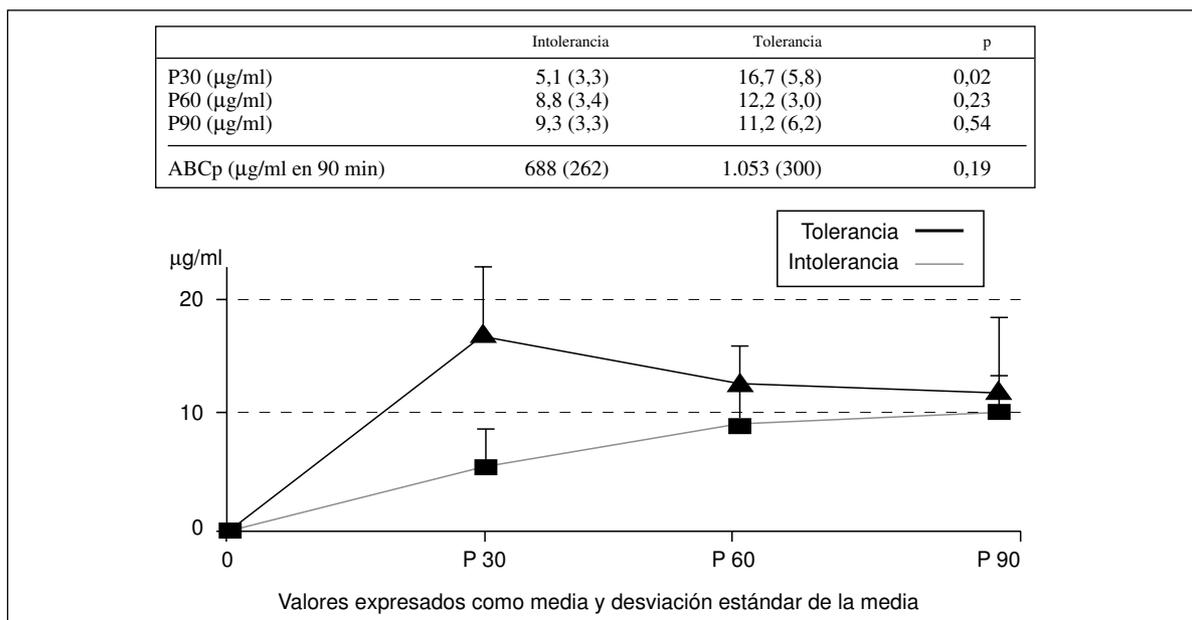


Figura 1. Comparación de los valores plasmáticos de paracetamol tras su administración por sonda nasogástrica y cálculo del área bajo la curva, en función de la tolerancia a la nutrición enteral en las siguientes 24 h (n = 6). El concepto de intolerancia corresponde al inicio de la nutrición enteral (n = 6) y el de tolerancia corresponde a la determinación realizada en los mismos 6 pacientes cuando toleraron la nutrición enteral durante un mínimo de 24 h consecutivas.

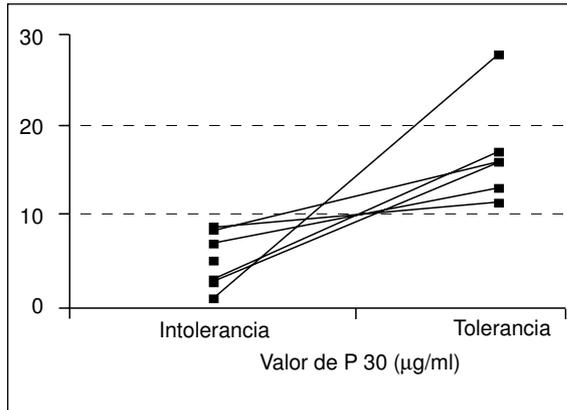


Figura 2. Localización del punto de corte P_{30} ($n = 6$). Un valor de paracetamol de $10 \mu\text{g/ml}$ clasifica correctamente el 100% de las determinaciones en función de la tolerancia a nutrición enteral.

durante 24 h, al menos, a una velocidad de 63 ml/h en 6 pacientes (dos con shock séptico; uno posparada cardiorrespiratoria; uno con insuficiencia respiratoria crónica reagudizada y un paciente politraumatizado). El tiempo medio transcurrido entre las dos determinaciones en cada paciente fue de 72 h. En todos los casos, tras comprobarse la intolerancia, se inició tratamiento con procinéticos según la pauta habitual de la unidad, con eritromicina (100 mg/6 h i.v.) o con metoclopramida (10 mg/8 h i.v.). Los valores se muestran en la figura 1. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el valor de P_{30} : intolerancia de $5,1 (3,3) \mu\text{g/ml}$ frente a tolerancia de $16,7 (5,8) \mu\text{g/ml}$; $p = 0,02$. Aunque no era estadísticamente significativo, el área bajo la curva de los valores plasmáticos de paracetamol a los 90 min era claramente diferente entre los dos grupos. Sin embargo, el tamaño de la muestra necesario para demostrar estadísticamente esta diferencia debería ser mayor.

El punto de corte P_{30} que clasificaba correctamente el 100% de las determinaciones en función de la

TABLA 1. Características de la población en que se realiza la validación del test ($n = 35$)

Edad: media (DE)	61 (14)
Apache II: media (DE)	26 (8)
Ventilación mecánica	100
Motivo de ingreso	
Reagudización EPOC	49
Politrauma	9
Shock hemorrágico	3
Shock séptico	11
Shock cardiogénico	5
Coma	6
Parada respiratoria	11
Insuficiencia respiratoria aguda	6
Tipo dieta empleada	
Normoproteica estándar	49
Hiperproteica	14
Inmunonutrición	23
Oligomérica	14

Valores expresados como media y desviación estándar de la media o como porcentaje.

tolerancia a la nutrición enteral en esta población era de $10 \mu\text{g/ml}$ (fig. 2).

Fase II

Se realizó la modificación del test plasmático de paracetamol determinando únicamente el valor de P_{30} en una cohorte de 35 pacientes consecutivos en los que se inició la nutrición enteral según el protocolo habitual de la unidad. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

De los 24 pacientes que toleraron la nutrición enteral en las siguientes 24 h, 23 (96%) tuvieron un valor de P_{30} superior a $10 \mu\text{g/ml}$. Únicamente uno de los 12 pacientes con un valor de P_{30} inferior a $10 \mu\text{g/ml}$ toleró la dieta enteral en las siguientes 24 h (fig. 3).

En el presente estudio, la modificación del test de paracetamol, teniendo en cuenta un valor de concentración plasmática del mismo a los 30 min de su administración por SNG de $10 \mu\text{g/ml}$, predijo la tolerancia a la dieta enteral con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 92% (IC del 95%, 76-100%), un valor predictivo positivo del 96% (IC del 95%, 88-100%), un valor predictivo negativo del 100% y un cociente de probabilidad positivo de 12,0 (IC del 95%, 1,9-78,4).

DISCUSIÓN

En los pacientes críticamente enfermos, en especial aquellos que precisan soporte ventilatorio completo¹⁴, se produce una afección de la función gastrointestinal; una de sus manifestaciones más evidentes es la alteración de la motilidad y, en particular, la gastroparesia, que motiva un retraso en el vaciamiento gástrico y produce fenómenos de intolerancia a la nutrición enteral convencional por sonda nasogástrica¹⁵.

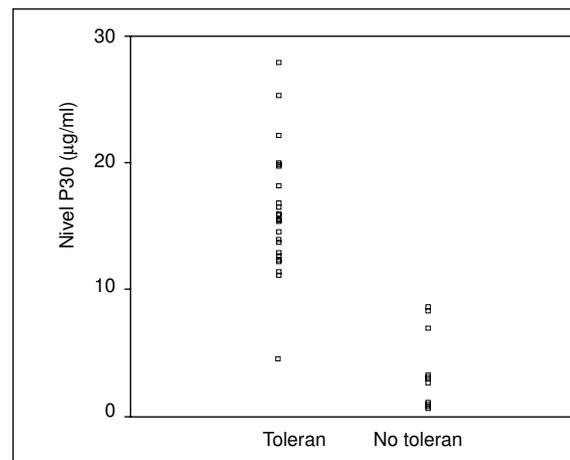


Figura 3. Valores de P_{30} en 35 pacientes consecutivos. Sólo uno de los 24 pacientes que tuvieron una adecuada tolerancia a la nutrición enteral presentó un valor de P_{30} inferior a $10 \mu\text{g/ml}$. Ninguno de los pacientes en los que fracasó el aporte enteral tuvo un valor de P_{30} superior a $10 \mu\text{g/ml}$.

La administración de nutrición enteral es un importante estímulo para el mantenimiento del flujo sanguíneo esplácnico y de la integridad de la mucosa, previniendo tanto su atrofia como su ulceración¹⁶. Por ello, su administración precoz ofrece beneficios a los pacientes críticos, describiéndose, incluso, un descenso en las complicaciones infecciosas, tiempo de estancia en el hospital y mortalidad^{17,18}.

Sin embargo, este aporte precoz de nutrición enteral es frecuentemente interrumpido por problemas de intolerancia. Así, en un estudio reciente realizado en 5 UCI del Reino Unido se describe cómo los pacientes reciben únicamente un 76% de las calorías que se prescriben, debido fundamentalmente a la presencia de residuos gástricos elevados¹⁹. De hecho, se han diseñado diferentes estrategias encaminadas a aumentar el aporte nutricional administrado por vía enteral en estos pacientes y disminuir las posibles complicaciones asociadas. Estas estrategias se basan fundamentalmente en el empleo generalizado de fármacos que estimulan la motilidad intestinal y gástrica¹², y en la utilización generalizada de sondas pospilóricas. En un estudio llevado a cabo por el Grupo de Nutrición y Metabolismo de la SEMICYUC se intenta mejorar el aporte calórico mediante el empleo de sondas nasoyeyunales; sin embargo, esta estrategia no mejora la cantidad de calorías aportadas a los pacientes cuando se compara con una estrategia convencional, debido a las complicaciones asociadas con el manejo de la sonda pospilórica (fundamentalmente obstrucción y autorretirada de la misma)²⁰.

En este contexto, se han desarrollado diferentes técnicas encaminadas a valorar la motilidad gastrointestinal y las posibilidades de nutrición enteral en los pacientes críticos. La técnica que se emplea de forma estándar es la medición del residuo gástrico, fundamentalmente porque el resto de las técnicas son complejas y difíciles de emplear en la clínica habitual. La modificación del test de paracetamol descrita en este estudio, empleando únicamente la determinación de la concentración plasmática de paracetamol a los 30 min de su administración por sonda nasogástrica, es un método económico, no invasivo y muy sencillo para su realización en la práctica clínica habitual. En nuestro centro, el test se realiza en el laboratorio central en un tiempo de 30 min tras la extracción de la muestra, y tiene un coste aproximado de 11 euros. Es, además, una técnica segura en la predicción de una adecuada tolerancia de la nutrición enteral cuando se decide iniciarla en los pacientes críticamente enfermos.

Una limitación de la técnica es que los valores plasmáticos de paracetamol pueden estar interferidos por el volumen de distribución aumentado en estos pacientes²¹. Sin embargo, al restringir el análisis de la cinética del paracetamol a los primeros 30 min de su administración, este artefacto puede ser considerado como insignificante.

Una de las utilidades de la modificación del test de paracetamol es la mejor evaluación de la motili-

dad intestinal que la que se obtiene al medir el residuo gástrico. Pero también puede ser útil en la predicción de qué pacientes se pueden beneficiar del empleo de las diferentes estrategias encaminadas a garantizar un adecuado aporte enteral: empleo de procinéticos, empleo de sondas nasoyeyunales, etc. De la misma manera, con este test también se podría evaluar la eficacia de la indicación de estos procinéticos o incluso la posibilidad de asociar, durante períodos cortos, una alimentación mixta, enteral y parenteral, para asegurar el adecuado soporte nutricional.

Como conclusión, se puede establecer que un valor plasmático de paracetamol de 10 µg/ml a los 30 min de su administración por sonda nasogástrica predice qué pacientes tolerarán un aporte completo de nutrición enteral en las siguientes 24 h. La utilidad de su incorporación a los algoritmos de nutrición debe ser testada, no obstante, en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grant JP. Complicaciones metabólicas de la nutrición enteral. En: Esteban A, Ruiz Santana S, Grau T, editores. Alimentación enteral en el paciente grave. 2.ª ed. Barcelona: Springer-Verlag Iberica S.A., 1994; p. 221-32.
2. Montejo JC, Bermejo S, Gutiérrez J, Jiménez MJ, Suárez J, Pérez MD, et al. Tolerancia gastrointestinal a la nutrición enteral en pacientes de UCI. *Med Intensiva* 1993;17:S83.
3. McClave SA, Snider HL, Lowen CC, McLaughlin AJ, Greene LM, McCombs RJ, et al. Use of residual volume as a marker for enteral feeding intolerance: prospective blinded comparison with physical examination and radiographic findings. *JPEN* 1992;16:99-101.
4. Heading RC, Nimmo J, Prescott LT, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1993;47:415-21.
5. Cohen J, Aharon A, Singer P. The paracetamol absorption test: a useful addition to enteral nutrition algorithm? *Clinical Nutrition* 2000;19:233-6.
6. Power I, Easton JC, Todd JG, Nimmo WS. Gastric emptying after head injury. *Anaesthesia* 1989;44:563-6.
7. Bennett MWR, Shash MV. A comparison of the effect of gastric emptying of alfentanil or morphine given during anaesthesia for minor surgery. *Anaesthesia* 1994;49:155-6.
8. Mushambi MC, Rowbotham DJ, Bailey SM. Gastric emptying after minor gynaecological surgery. *Anaesthesia* 1992;47:297-9.
9. Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, Revelly JP, Hurni M, Cayeux C, et al. Intestinal absorption in patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000;28:2217-23.
10. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:420-31.
11. Tarling MM, Torer CC, Withington PS, Baxter MK, Whelpton R, Goldhill DR. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997;23:256-60.
12. MacLaren RP, Kuhl DA, Gervasio JM, Brown R, Dickerson RN, Livingston TN, et al. Sequential single doses of cisapride, erythromycin, and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Crit Care Med* 2000;28:438-44.
13. Montejo JC, Jiménez J, Ordoñez J, Caparros T, García A, Ortiz C, et al. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2001;25:152-60.

14. Dive A, Moulart M, Jonard P, Jamart J, Mahieu P. Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients. A manometric study. *Crit Care Med* 1994;22:441-7.

15. Frost P, Edwards N, Bihari D. Gastric emptying in the critically ill the way forward? *Intensive Care Med* 1997;23:243-5.

16. Gianotti L, Alexander JW, Nelson JL, Fukushima R, Pyles T, Chalk CL. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: prospective, randomized trials. *Crit Care Med* 1994;22:265-72.

17. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997;111:769-78.

18. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral reduces septic complication: The results of meta-analysis. *Ann Surg* 1992;216:172-84.

19. Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997;32:262-6.

20. Montejo JC, Grau T, Acosta S, Ruiz-Santana S, Planas M, García de Lorenzo A, et al. Multicenter, prospective, randomized single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:796-800.

21. Volles DF, McGory R. Pharmacokinetic considerations. *Crit Care Clin* 1999;15:55-75.